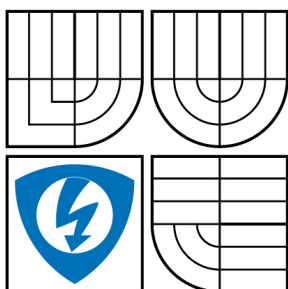




VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

DYNAMIKA ZMĚN TECHNICKÝCH PARAMETRŮ ELEKTROD PŘI KARDIOSTIMULACI

THE DYNAMICS OF CHANGES OF LEADS' TECHNICAL PARAMETERS DURING STIMULATION

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

TOMÁŠ KULÍK

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

doc. Ing. JIŘÍ ROZMAN, CSc.

BRNO 2010



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor

Biomedicínská technika a bioinformatika

Student: Tomáš Kulík

ID: 109608

Ročník: 3

Akademický rok: 2009/2010

NÁZEV TÉMATU:

Dynamika změn technických parametrů elektrod při kardiostimulaci

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Seznamte se s dynamikou vývoje základních parametrů stimulačního impulsu při stimulaci srdeční tkáně. Pro analýzu využijte dostupná klinická data z časového období 1-5 let.

Proveďte analýzu závislosti dynamiky vývoje stimulačních impulsů na základních podmínkách aplikace: výchozí stav při implantaci, typy onemocnění srdce, poloha stimulační elektrody, druh stimulace ap.

Kromě teoretického rozboru problematiky musí práce obsahovat výsledky statistické analýzy.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] Rozman J. a kol.: Elektronické přístroje v lékařství. Academia, Praha, 2006

[2] Barold S.S. and all: Cardiac pacemakers step by step. Wiley, New York, 2003

Termín zadání: 8.2.2010

Termín odevzdání: 31.5.2010

Vedoucí práce: doc. Ing. Jiří Rozman, CSc.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Abstrakt

Hlavním tématem této bakalářské práce je dynamika změn technických parametrů elektrod při kardiostimulaci. Práce se zabývá statistickou analýzou klinických dat a následným zkoumáním časové variability vybraných stimulačních parametrů v období od implantace do 3 let po zákroku. Součástí tohoto dokumentu je teoretický úvod do problematiky kardiostimulace a návrh vlastního statistického řešení dle zadání.

Klíčová slova

Kardiostimulace, ICD, stimulační elektrody, statistická analýza, testování hypotéz.

Abstract

The main theme of the thesis is the dynamics of changes of leads' technical parameters during stimulation. The thesis is dealt with statistical analysis of clinical dates and investigation of time variability of chosen stimulation parameters during the time of implantation to 3 years after surgical intervention. The document consists of theoretical parts about cardiac pacing and one's own project of statistical solution according to submission.

Key words

Cardiac pacing, ICD, stimulating electrodes, statistical analysis, testing of hypothesis.

Bibliografická citace

KULÍK, T.: *Dynamika změn technických parametrů elektrod při kardiostimulaci*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2010. 51 s. Vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Jiří Rozman, CSc.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma Dynamika změn technických parametrů elektrod při kardiostimulaci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 31. května 2010

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu bakalářské práce doc. Ing. Jiřímu Rozmanovi, CSc. za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a za další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce.

Dále bych chtěl poděkovat Ing. Jakubu Stříteckému za poskytnuté materiály, bez kterých by nebylo možné tuto práci vytvořit a za cenné informace z oboru kardiostimulace.

Poděkování patří také Mgr. Lukáši Kohútovi za účinnou pomoc a připomínky při řešení statistické analýzy stejně jako As. doc. MUDr. Miroslavu Novákovi, CSc. a Ing. Petru Volíkovi za užitečné rady a pomoc při vyhodnocování dosažených výsledků.

V Brně dne 31. května 2010

.....
podpis autora

Obsah

1. Úvod	7
2. Technické a fyziologické poznatky ke kardiostimulaci	8
2.1 Srdeční automacie a její poruchy.....	8
2.2 Kardiostimulátor a ICD	9
2.2.1 Obecný popis.....	9
2.2.2 NBG kód	10
2.2.3 Elektronická část	11
2.2.4 Stimulační elektrody	14
2.2.5 Programovatelnost a adaptabilní funkce kardiostimulátorů.....	17
2.2.6 Komplikace a rušení doprovázející stimulaci	19
2.2.7 Technický vývoj kardiostimulace	20
3. Zpracování a statistická analýza dat z ICD.....	22
3.1 Sběr a kategorizace dat	22
3.2 Schéma návrhu statistického řešení	24
3.3 Vybrané prvky statistické analýzy.....	25
3.3.1 Kolmogorovův – Smirnovův test normality, χ^2 test normality	25
3.3.2 Základní popisné statistiky	25
3.3.3 t – test pro dva závislé výběry	27
3.3.4 Wilcoxonův test pro dva závislé výběry	27
3.3.5 ANOVA (jednofaktorová) – Fisherův LSD a Tukeyův HSD test.....	28
3.4 Statistická analýza vybraných parametrů	29
3.4.1 Statistická analýza – parametr Z_{RV} (impedance pravé komory)	29
3.4.2 Statistická analýza – parametr U_{RV} (vlastní napětí myokardu v pravé komoře)	32
3.4.3 Statistická analýza – parametr Z_{RA} (impedance pravé síně)	34
3.4.4 Statistická analýza – parametr U_{RA} (vlastní napětí myokardu v pravé síni)	37
3.4.5 Statistická analýza – parametr Z_{LV} (impedance levé komory).....	39
4. Zhodnocení dosažených výsledků.....	42
5. Použitá literatura	45
6. Seznam tabulek a obrázků	47
7. Seznam příloh	48

1. Úvod

Kardiostimulace má dnes již nezastupitelné místo mezi terapeutickými řešeními, která napomáhají mnohým pacientům ve zlepšení kvality jejich života. Pro správné pochopení jejích principů a zákonitostí je nutné znát nejen lékařskou stránku věci, ale také technické řešení, které podává ucelený a jasnější pohled na celou rozsáhlou oblast kardiostimulace. Cílem této práce není popsat veškerá známá fakta, která charakterizují danou problematiku, do nejzajímavějších detailů. Bez dostatečného teoretického úvodu, který by popsal základní pilíře kardiostimulace, by však nebylo možné adekvátně interpretovat dosažené výsledky statistické analýzy.

Teoretická část bakalářské práce popisuje základní indikace a stručný úvod do fyziologie a patofyziologie srdečního převodního systému. Následující kapitoly, věnující se technickému řešení kardiostimulátorů a ICD přístrojů, obsahují především konstrukční rozdíly mezi oběma typy stimulátorů a snaží se přiblížit nejnovější trendy a moderní vývojové směry při použití těchto technologií. V další části teoretického úvodu je přiblížena problematika poruchovosti stimulačních setů a interference stimulátorů s vnějším elektromagnetickým polem, jež může ohrozit pacienta, který je dependentní na správné funkci stimulačního přístroje. Celý teoretický úvod uzavírá pohled do technického vývoje kardiostimulace od prvních pokusů o stimulaci srdeční tkáně až do dnešních dob, kdy jsou prováděny studie a pokusy monitorování pacienta přes GSM a jiné bezdrátové sítě.

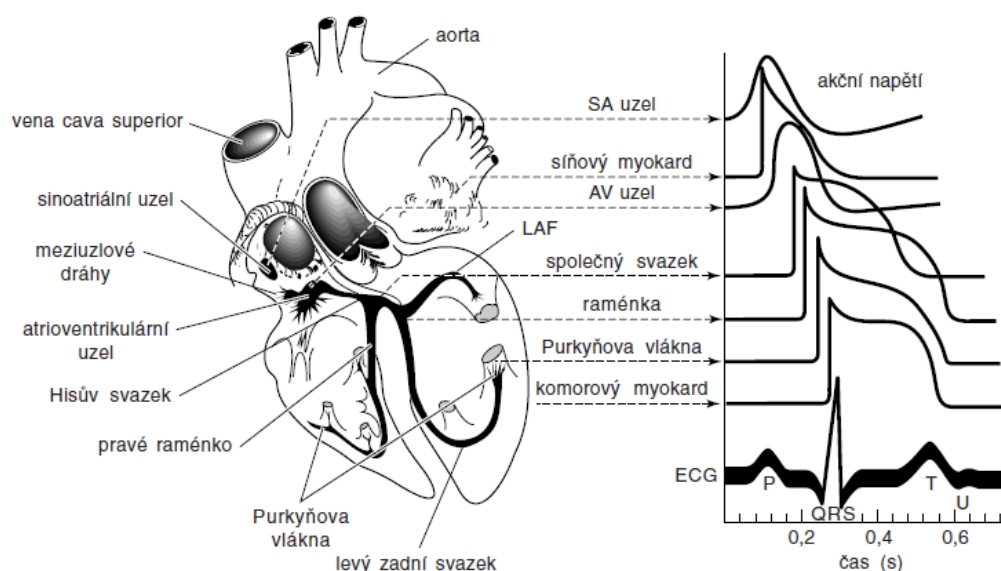
Praktická část této práce obsahuje statistické zpracování vybraných stimulačních parametrů v závislosti na době uplynulé od implantace. Pro účel statistické analýzy byla zpracována data 79 pacientů, kteří mají implantován ICD přístroj. Tento patientský soubor byl rozdělen dle umístění elektrod a stimulačních režimů. Základním předpokladem pro zkoumání parametrů stimulace bylo utvoření časových intervalů v závislosti na době uplynulé od implantace. Navazujícím krokem bylo vytvoření návrhu statistického řešení, které obsahuje vybrané prvky statistické analýzy, jako jsou testy normality, základní popisné statistiky, testy hypotéz a vzájemné korelace parametrů. Veškeré výsledky statistické analýzy byly převedeny do přehledných tabulek a graficky vyjádřeny.

Závěrečnou kapitolou této práce je zhodnocení dosažených výsledků, ve kterém jsou uvedeny možné technické a patofyziologické jevy, jež objasňují výsledky statistického zpracování.

2. Technické a fyziologické poznatky ke kardiostimulaci

2.1 Srdeční automacie a její poruchy

Za fyziologických podmínek se stahují a tepou všechny části srdce v předem daném pořadí. Nejprve stah síní (síňová systola), dále následuje stah komor (komorová systola) a poté během diastoly tyto oddíly postupně ochabují (relaxují). Impuls k srdečnímu stahu vzniká ve specializovaných částích myokardu souhrnně nazývaných převodní systém srdce. Tato soustava je tvořena sinoatriálním uzlem (SA uzlem), atrioventrikulárním uzlem (AV uzlem), Hisovým svazkem, Tawarovými raménky a Purkyňovými vlákny (Obrázek 1 [3]). Všechny tyto části mají za jistých podmínek schopnost tvořit a udávat frekvenci srdečních stahů. Nejrychleji však tvoří vzruchy SA uzel (60-70 tepů/min), a proto je považován za centrum srdečního převodního systému. Nazýváme ho také „srdeční pacemaker“. Impulzy tvořené v SA uzlu jsou síňovými drahami vedeny do AV uzlu a přes Hisův svazek a Tawarova raménka na Purkyňova vlákna, která vedou vzruch ke komorovému svaly, [3].



Obrázek 1 - Převodní systém srdce, akční napětí daných úseků včetně EKG křivky

Jestliže je narušena pravidelnost srdečního rytmu, mluvíme o tzv. arytmií. Lze ji dělit *podle rychlosti* na bradykardii (frekvence tepů nižší než fyziologická hodnota, např. 50/min v klidu) a tachykardii (frekvence tepů vyšší než fyziologická hodnota, např. 150/min v klidu), *podle poruchy* na poruchu tvorby vzruchu a poruchu vedení vzruchu a *podle místa vzniku* na supraventrikulární¹ a ventrikulární. Přejde-li tachykardie do pokročilého stádia, kdy není zachována čerpací funkce srdce, mluvíme o tzv. fibrilaci² komor. Tento stav je nutno léčit pouze okamžitým elektrickým výbojem (defibrilace). Všechny typy arytmií (zejména komorové) jsou ve většině případů život ohrožující stavy pacienta, a proto je nutné je co v nejkratším časovém intervalu potlačit. Pokud arytmie neodezní po farmakologické léčbě, nastupuje terapeutické řešení s použitím implantace trvalého kardiostimulátoru (bradykardie) nebo ICD³ (bradykardie + tachykardie).

¹ Vznikají nad úrovní Hisova svazku.

² Chaotická, nahodilá a nesynchronní činnost svaloviny komor.

³ Z anglického Implantable Cardioverter Defibrillator.

Indikace pro zavedení těchto terapeutických přístrojů spadají pod doporučení České kardiologické společnosti, konkrétně její Pracovní skupiny pro arytmie a trvalou kardiostimulaci (PS AKS).

PS AKS aktualizuje a upravuje indikační kritéria dle doporučení Evropské kardiologické společnosti, která byla vytvořena ve spolupráci s Evropskou arytmiologickou asociací a v neposlední řadě také dle doporučení amerických kardiologických společností AHA – American Heart Association, ACC – American College of Cardiology, HRS – Heart Rhythm Society, [16], [18].

2.2 Kardiostimulátor a ICD

2.2.1 Obecný popis

Při základním popisu implantátů můžeme vycházet z faktu, že oba typy jsou si podobné, co se týče obecných vlastností. Proto je zde uveden souhrnný popis pro oba typy přístrojů. Případné odlišnosti jsou demonstrovány v kapitole 2.2.3 a 2.2.4.

Pod pojmem kardiostimulátor rozumíme terapeutický přístroj sloužící k náhradě elektrického systému srdce a k maximálnímu přiblížení k normální fyziologické funkci srdce. Pomocí kardiostimulátorů jsou na srdeční svalovinu převáděny přesně časované impulsy obdélníkového tvaru s nadprahovou energií, které vyvolávají pravidelné stahy srdce, podobně jako je tomu u zdravého srdečního svalu. Vlastní přístroj je oválného tvaru o objemu 10 cm³ (u ICD 35 cm³) a s hmotností zhruba 20 g (u ICD 90 g). Hermeticky uzavřené pouzdro kardiostimulátoru je vyrobeno z biokompatibilních slitin titanu, které odolávají tělním tekutinám, a u některých ICD může sloužit i jako aktivní elektroda. Na horní části přístroje se nachází hlava (header) – nástavec sloužící jako místo pro připojení elektrod. Tato hlava je vyrobena z průhledného polymethyl - methakrylátu, což umožňuje vizuální kontrolu zapojení elektrod během implantace. Pouzdro kardiostimulátoru také obsahuje laserem vytištěný popis, který udává: jméno výrobce, číslo a sérii modelu, zapojení obvodu a také nejdůležitější popis, jímž je typ a režim stimulace, [17], [22].

Kardiostimulátory lze rozdělit, třídit a popsat dle mnoha kritérií. Zde jsou uvedeny alespoň nejzákladnější z nich:

a) doba trvání stimulace:

- dočasná (klinická),
- trvalá (implantabilní);

b) způsobu stimulace:

- stimulace s pevnou frekvencí,
- stimulace řízená,
- frekvenčně reagující stimulace;

c) způsob dráždění:

- přímé (endokardiální, myokardiální, epikardiální),
- nepřímé (hrudní, jícnové);

d) lokalizace dráždění:

- jednodutinové (síňové nebo komorové)
- dvoudutinové,
- biventrikulární;

e) typ stimulační elektrody:

- unipolární, bipolární,
- s aktivní fixací, pasivní fixací, pro implantaci endovazálně na levou komoru,
- epikardiální pro chirurgickou implantaci vně srdce;

f) typ napájení stimulatoru:

- bateriové,
- vysokofrekvenčně buzené, [14], [17].

2.2.2 NBG kód

Jak již bylo zmíněno, nejdůležitějším označením na ochranném pouzdru přístroje je typ stimulačního režimu. Tyto režimy jsou vyjadřovány písmenným kódem. Nejvíce je užíván kód NBG (NASPE – North American Society of Pacing and Electrophysiology; BPEG – British Pacing and Electrophysiology Group; Generic code). První písmeno tohoto kódu označuje stimulovanou dutinu, druhé písmeno označuje dutinu, z níž je snímán signál. Třetí písmeno značí odpověď stimulatoru na snímáný signál a čtvrté písmeno označuje, zda je funkční frekvenčně adaptabilní činnost přístroje. Některé typy moderních přístrojů mohou disponovat i pátým písmenem, které značí, zda je přítomna komorová či síňová stimulace z více míst. Typ stimulačního režimu závisí na počtu a umístění elektrod. Pro daný režim je typický stimulační algoritmus, který na základě zjištěných údajů o vlastní aktivitě srdce rozhoduje, zdali bude vydán stimulační impuls či nikoli. Přehled NBG kódování stimulačních režimů je uveden v Tabulce 1, [1].

Tabulka 1 - NBG kódování stimulačních režimů

<i>NBG pacemaker code (NASPE/BPEG/Generic code)</i>				
stimulovaná dutina	snímaná dutina	odpověď na snímáný signál	frekvenční adaptace	multifokální stimulace
0 = žádná	0 = žádná	0 = žádná	0 = žádná	0 = žádná
A = síň	A = síň	T = spouštěná	R = frekvenčně odpovídající	P = síň
V = komora	V = komora	I = inhibovaná		V = komora
D = dual/obojí (A+V)	D = dual/obojí (A+V)	D = obojí (T+I)		D = obojí (T+I)
S = single/jedna (A nebo V)	S = single/jedna (A nebo V)			

Základním rozdílem mezi jednotlivými režimy je fakt, jak se kardiostimulátor zachová při zaznamenání vlastní elektrické aktivity srdečního svalu.

V souvislosti se snímací funkcí kardiostimulátoru rozeznáváme:

- „alert period“ – čas, kdy je přístroj vnímavý ke snímané srdeční aktivitě,
- „refractory (blanking) period“ – čas, kdy je vůči spontánní elektrické aktivitě netečný.

V souvislosti se stimulační funkcí kardiostimulátoru rozeznáváme:

- „fix rate“ – přístroj se chová jako generátor pulzů bez ohledu na okolí,
- „on demand“ – přístroj snímá srdeční aktivitu a impuls vydá pouze tehdy, když vlastní aktivita srdce chybí.

Přehled dnes nejčastěji používaných stimulačních režimů:

1) *VVI(R)(BiV) kardiostimulátor – jednodutinová komorová stimulace*

Stimulační a zároveň snímací elektroda je zavedena do hrotu pravé komory. Přístroj stimuluje komory programovatelnou základní frekvencí. Je-li spontánní činnost komor rychlejší než frekvence stimulátoru, přístroj je inhibován. Komorová stimulace je v tomto režimu asynchronní vzhledem k činnosti síní, tzn. činnost komor je nezávislá na spontánní aktivitě síní určované sinusovým uzlem.

2) *DDD(R)(BiV) kardiostimulátor – dvoudutinová síňo-komorová stimulace*

Síňová i komorová elektroda umožňují vnímání a stimulaci síní i komor. Dle stavu sinoatriálního uzlu a AV převodu volí stimulátor jeden ze čtyř předem naprogramovaných způsobů činnosti:

- a) síněmi spouštěná stimulace komor,
- b) sekvenční stimulace síní a komor,
- c) stimulace síní se spontánním převodem na komory,
- d) spontánní srdeční činnost.

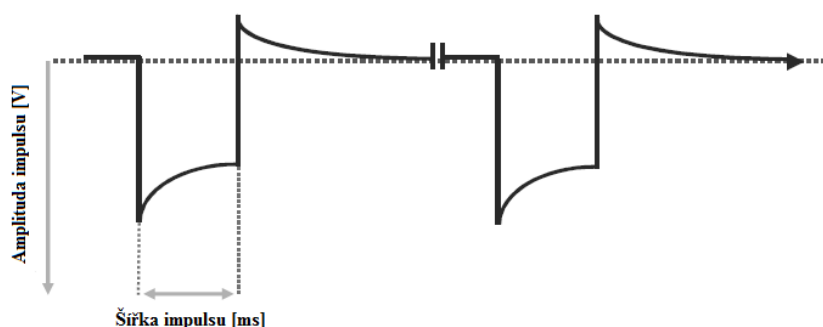
(BiV) - Biventrikulární (dvoukomorová) stimulace umožňuje stimulovat obě srdeční komory. Při poruše šíření aktivačního vzruchu svalovinou srdečních komor může dojít k asynchronnímu stahu obou komor. V důsledku asynchronního stahu dochází k snížení funkce srdce jako pumpy. Při aktivaci obou komor v individuálně nastaveném intervalu dochází k resynchronizaci komorového stahu a tím k vylepšení hemodynamické funkce srdce. První z komorových elektrod je zavedena standardně do hrotu pravé komory (nebo septálně - do mezikomorové přepážky) a druhá elektroda je umístěna endovazálně na levou komoru (do žilního systému levé komory přes koronární sinus).

(R) – Pokud pacient vyvíjí zvýšenou fyzickou zátěž a sinusový uzel adekvátně nezareaguje zrychlením tepové frekvence, přebírají řízení stimulace biosenzory. Biosenzory vyhodnocují dané informace kontinuálně, avšak jejich schopnost udávat frekvenci stimulace je aktivní jen tehdy, chybí-li adekvátní reakce SA uzlu na zvýšenou zátěž. Pokud SA uzel reaguje správně, biosenzory pouze snímají a jejich schopnost řídit tepovou frekvenci je inhibována, [14].

2.2.3 Elektronická část

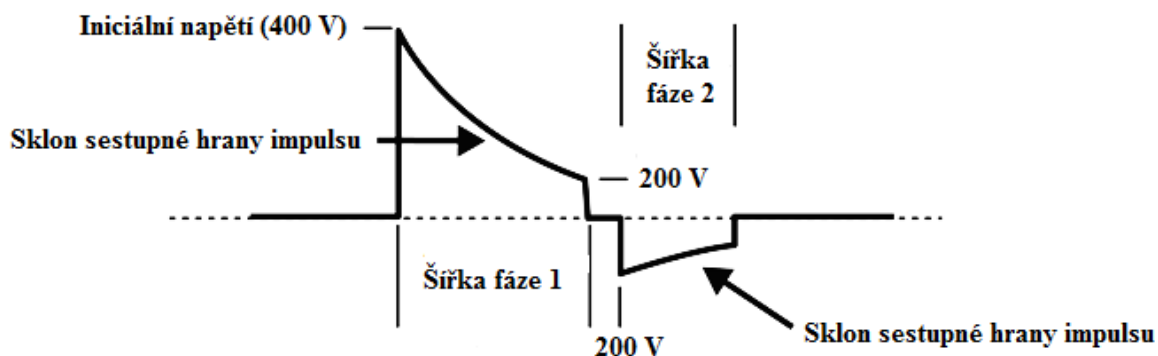
Elektronická část kardiostimulátoru se skládá ze tří funkčních celků – z generátoru stimulačních impulsů, části pro zpracování, ukládání a telemetrický přenos dat a stimulačních elektrod. Oblast pro zpracování signálu sestává z filtrů pro elektromagnetickou interferenci, obvodů pro snímání srdeční akce, paměťového média a u některých typů přístrojů také z biosenzorů. Telemetrická část systému sestává z relé spínače a z radiofrekvenční antény. Generátor impulsů je tvořen časovačem a obsahuje také obvody pro tvarování šířky a velikosti impulsu. Obecné schéma elektronické části kardiostimulátoru je zobrazeno na Obrázku 5, [21]. Amplituda impulsu bývá u kardiostimulátorů v jednotkách voltů (v závislosti na testování stimulačního prahu podráždění srdeční tkáně, které přístroj sám vykonává) a délka trvání bývá 0,4 – 1,5 ms.

Impuls má bifázický a asymetrický charakter (stejná plocha v kladných i záporných hodnotách) z důvodu potlačení stejnosměrné složky. U pacientů závislých na kardiostimulátoru je v případě použití stabilního elektrodového systému obecně doporučen poměr mezi naměřeným stimulačním prahem a nastavenou amplitudou impulsu 1:2.



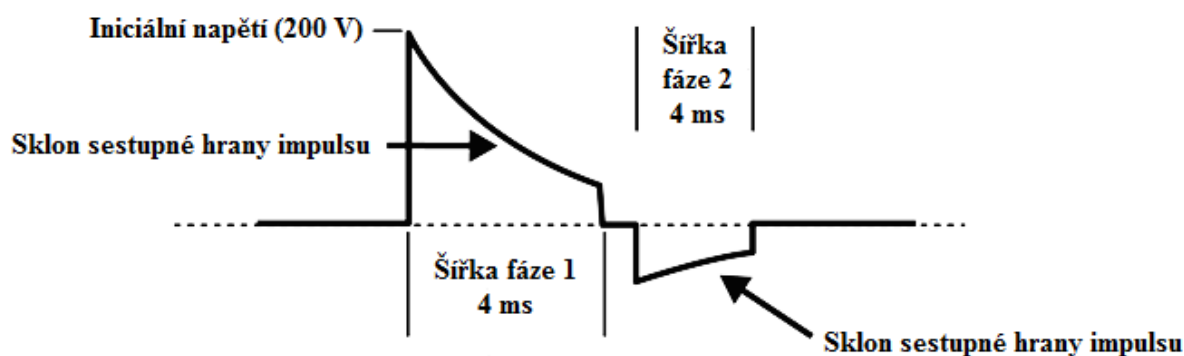
Obrázek 2 - Asymetrický, bifázický stimulační impuls

Elektronická část implantabilního kardioverter-defibrilátoru obsahuje kromě plně funkčního frekvenčně reagujícího kardiostimulátoru také přídavné prvky, které jsou nutné ke správné defibrilační funkci. Defibrilační impuls u ICD vyžaduje mnohem větší energii, než je potřeba k vytvoření klasického stimulačního impulsu uvedeného na Obrázku 2, [8]. Z tohoto důvodu je energie pro požadovaný impuls (30 – 40 J) odebírána z kondenzátorů, jež jsou nabíjeny v paralelním zapojení ze základní hodnoty napětí 3,2 V (napětí baterie) přes DC – DC převodník. Hodnota defibrilačního napětí závisí na množství požadované energie – pro 1 J je to 100 V, pro 20 J je to 460 V a pro 40 J je to 850 V. Tvar defibrilačního impulsu je jeden z mnoha programovatelných parametrů moderních ICD přístrojů. Rozlišujeme křivku s fixním sklonem sestupné hrany impulsu a s fixní šířkou impulsu. Fixní sklon sestupné hrany je definován jako procentuální pokles napětí na kondenzátorech od počáteční hodnoty po překlopení impulsu do opačné polarity. Nejeftektivnější nastavení sklonu je mezi 40% a 65% procenty maximální hodnoty zvoleného napětí. Vyšší hodnoty jako např. 80% už nejsou z hlediska defibrilace efektivní. Křivka s fixním nastavením sklonu sestupné hrany je na Obrázku 3, kde kladná část křivky způsobuje souhrnnou depolarizaci buněk myokardu a záporná část křivky má za úkol repolarizaci buněk myokardu (obnova správného vedení vzruchu), [20], [22].



Obrázek 3 - Defibrilační impuls s fixním sklonem sestupné hrany impulsu

Druhý typ nastavení je křivka s fixní šířkou. V tomto případě je nastavena fixní doba vybíjení kondenzátorů, kdy křivka po předem naprogramované době (4 ms), viz Obrázek 4, změní svoji polaritu. Při výpočtu ideální doby trvání impulsu musíme brát v potaz impedanci elektrod (pro velmi vysoká napětí), kapacitanci kondenzátoru a také časovou konstantu buněčné membrány. Limitou tohoto nastavení je již zmíněná problematická efektivita defibrilace u sklonu sestupné hrany většího než 65% (z uvedeného faktu plyne, že efektivnější jsou kratší doby trvání impulsu). Z tohoto důvodu se nastavení šířky defibrilačního impulsu provádí ve vzájemné provázanosti s nastavením sklonu, aby bylo možné co nejefektivněji zvolit parametry impulsu vzhledem k účinné defibrilaci, [20].



Obrázek 4 - Defibrilační impuls s fixní šířkou

V souvislosti s defibrilačním impulsem u ICD je také velmi důležitým parametrem doba, která uplyne mezi detekcí fibrilace a samotným nabitím kondenzátorů (a následným vybitím impulsu přes sériový obvod). Udává se, že tato doba by neměla být delší než 20 s, jelikož stav komorové fibrilace trvající déle než 20 s vede k hypoxii myokardu (zvyšuje se stimulační práh), která může způsobit srdeční zástavu. Moderní ICD přístroje jsou schopny nabít kondenzátory a získat tak potřebnou energii za 8 s. Čas potřebný k dostatečnému nabití kondenzátorů a také rychlost vybíjení závisí především na vlastní kapacitanci kondenzátorů, vnitřním odporu baterie, na aktuálním stavu baterie a v neposlední řadě také na vodivosti a kapacitanci myokardu. Kondenzátory pro moderní ICD přístroje jsou elektrolytické, vyrobeny z tantalu, a povrch jejich desek je zdrsňen pomocí speciální technologie k dosažení co největší akumulací schopnosti, [22].

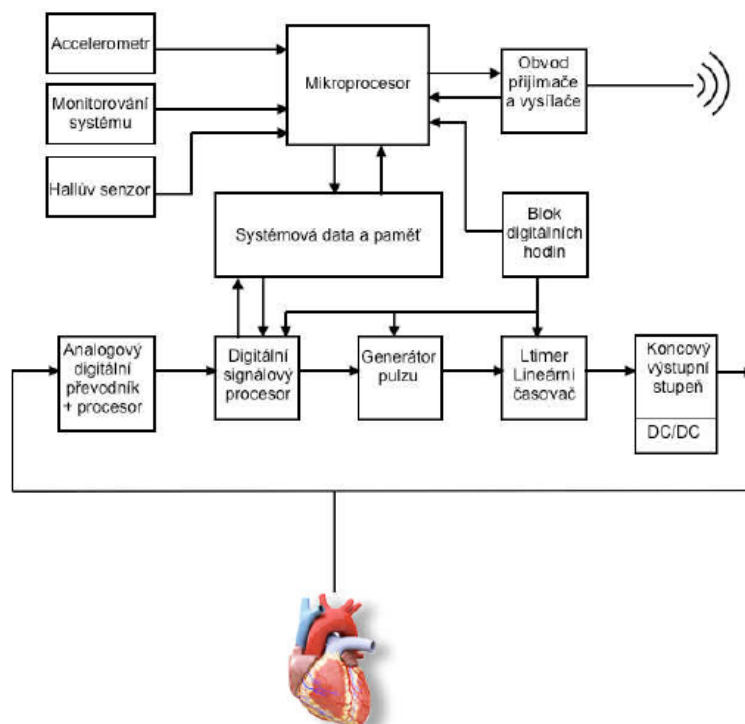
Baterie pro kardiostimulátory jsou tvořeny z Li - I článků o jmenovitém napětí 2,8 V. Baterie pro ICD přístroje jsou sestaveny z článků na bázi Li - SVO⁴ o jmenovitém napětí 3,2 V (18 000 J). Nejpodstatnějším rozdílem mezi oběma typy napájecích článků je fakt, že baterie pro kardiostimulátory jsou uzpůsobeny pro dlouhodobě nízký odběr, zatímco baterie pro ICD jsou koncipovány pro jednorázový maximální odběr v co nejkratším časovém měřítku. V souvislosti se stavem baterie rozlišujeme dva základní stavy, a sice RRT⁵ a EOL⁶. RRT je doporučený čas výměny baterie, který je většinou vypočítáván z vnitřního odporu baterie (při implantaci má R_i hodnotu 300Ω). Jestliže se baterie dostane do stavu RRT (2,6 V pro ICD), výrobce zaručuje 6 měsíční lhůtu, při které bude baterie plně fungovat, než se dostane na pokraj životnosti (EOL). Životnost baterií je v dnešní době zhruba 7-10 let, avšak je velmi závislá na impedanci stimulačních elektrod, naprogramování stimulátoru (především stimulační amplitudy) a v neposlední řadě také na hardware vlastního stimulátoru.

⁴ Směs oxidů stříbra a vanadia.

⁵ Z anglického Recommended Replacement Time.

⁶ Z anglického End Of Life.

Oba typy stimulátorů jsou v dnešní době sestaveny pomocí obvodů CMOS⁷ a obsahují paměti ROM – pro obvody snímání a paměti RAM (až několik MB) – pro ukládání diagnostických dat a pro pozdější telemetrické zpracování, [17], [22].



Obrázek 5 - Základní zapojení moderního kardiostimulátoru

2.2.4 Stimulační elektrody

Nezbytnou součástí kardiostimulátoru je stimulační elektroda, a proto se také občas místo pojmenování kardiostimulátor používá kardiostimulační systém. Elektrody mohou být zapojeny dvojím způsobem a to buď unipolárně, nebo bipolárně. První ze zmíněných principů obsahuje pouze katodu a jako anoda zde funguje pouzdro přístroje. V druhém principu zapojení je anoda (hrotová elektroda) i katoda (prstencová elektroda) umístěna na konci elektrody ve vzájemné vzdálenosti 1,5 cm. Výhody a nevýhody jednotlivých zapojení stručně popisuje Tabulka 2, [20].

Tabulka 2 - Srovnání elektrod dle typu zapojení

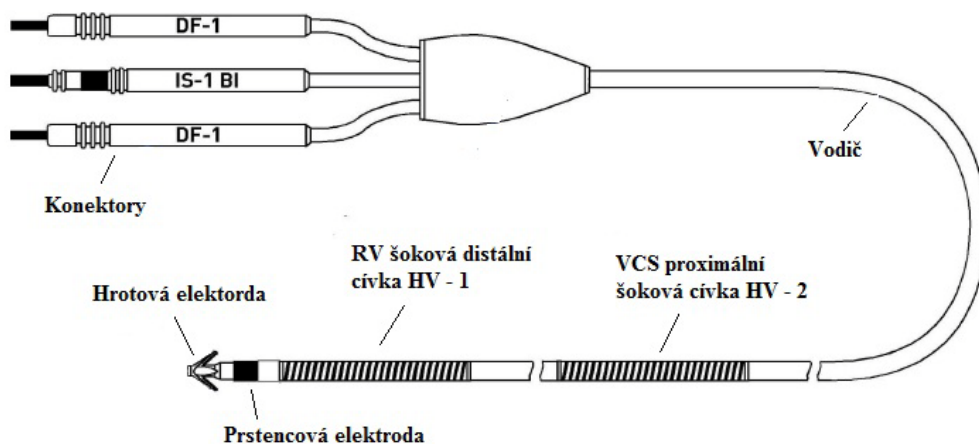
	Výhody	Nevýhody
Unipolární elektroda	Lepší manipulace (tenčí)	Vyšší riziko snímání artefaktů - myopotenciálů apod.
	Stimulace je lépe rozeznatelná na EKG	Stimulace prsního svalu nebo bráničního nervu
Bipolární elektroda	Nízké riziko snímání artefaktů	Nepatrně vyšší riziko poruchovosti
	Malá pravděpodobnost stimulace bráničního nervu	Stimulační impulsy jsou málo zřetelné na EKG křivce
	Dobré detekční vlastnosti - zvláště pro detekci tachyarytmií	

⁷ Complementary Metal–Oxide–Semiconductor = doplňující se kov-oxid-polovodič.

Vlastní elektroda se skládá z konektoru pro připojení k stimulačnímu přístroji, z izolovaného vodiče a z hrotu elektrody, který je fixován do srdeční tkáně. Jelikož je elektroda umístěna v agresivním prostředí lidského těla, je třeba, aby splňovala mnoho podmínek správné funkčnosti:

- biokompatibilita a odolnost vůči mechanickému namáhání a ohybu (flexibilita),
- nutnost zabezpečení bezztrátového přenosu energie a eliminování šumu při přenosu dat ze stimulátoru,
- zajištění nízkého a stabilního stimulačního prahu za účelem šetření energie odebírané z baterie,
- nízká polarizace elektrod,
- zamezení opotřebení a zajištění spolehlivosti stimulační elektrody s dobou uplynulou od implantace,
- snadná extrahovatelnost elektrody.

Každá stimulační elektroda je dnes téměř výhradně připojena ke kardiostimulátoru přes konektor typu IS – 1 BI⁸ (standardní stimulační elektroda). Elektrody pro ICD přístroje disponují také přídavnými konektory typu DF – 1, jejichž počet je stejný jako počet šokových cívek, které jsou součástí elektrodového vodiče (zapojení s jednou šokovou cívkou nebo zapojení se dvěma šokovými cívkami, viz Obrázek 6 [8]). Přenos elektrické energie ze stimulátoru na hrot elektrody a poté na myokard je uskutečněn pomocí vodiče, jenž je vyroben z flexibilního materiálu, kterým je nejčastěji Mp 35 N (molybden, kobalt nikl), a který je zpracován pomocí technologie DFT⁹ (elektrický odpor < 1 Ω /m). Vlastní vodič se skládá ze čtyř vláken, která jsou multifilárně navinuta do spirály, což zaručuje vysokou flexibilitu, zmenšuje únavu materiálu a zmenšuje elektrický odpor. Izolace vodiče je provedena ze silikonu, který je používán pro svou biokompatibilitu, dlouhou časovou stabilitu a nízké procento degradace, [8], [12].



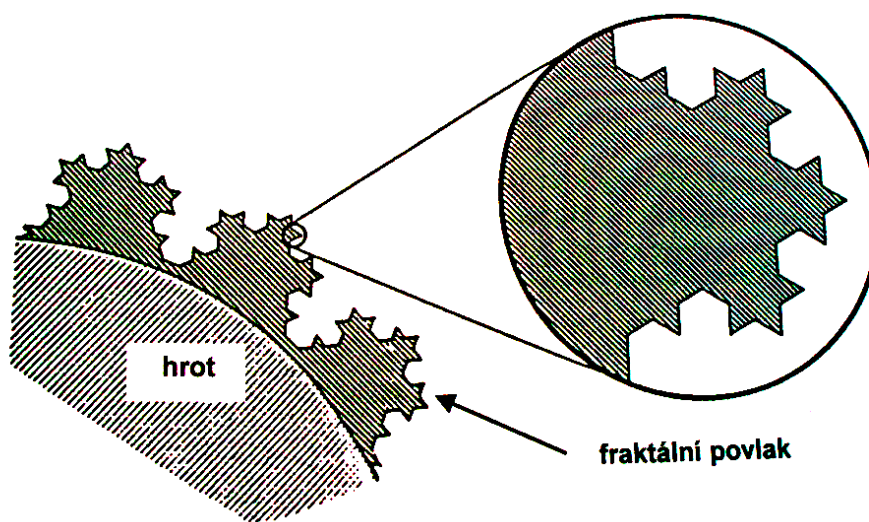
Obrázek 6 - Schéma bipolární ICD elektrody se dvěma šokovými cívkami

⁸ Z anglického International Connector Standard no. 1.

⁹ Z anglického Drawn Filled Tubing.

Velmi důležitým aspektem celého elektrodového systému je konstrukce povrchu hrotu. Hrot elektrody je zaoblený a jeho plocha činí 8 – 12 mm². Pro zvětšení styčné plochy elektrody je často použito fraktální potahování vodivého hrotu nitridem titanu, tzv. mikroporózní elektroda. Tato technologie výroby, znázorněna viz Obrázek 7 [12], se využívá z důvodu vzájemné interakce mezi styčnou plochou elektrody a vlastním myokardem.

Na tomto rozhraní vzniká elektrická dvojvrstva, jež se chová jako kondenzátor. Malá plocha tohoto pomyslného kondenzátoru má za následek velký polarizační artefakt, který je přesně opačného směru nežli efektivní stimulační napětí. Tímto dochází k obrovským ztrátám energie, které jsou z hlediska stimulace více než nežádoucí. Z tohoto důvodu je hladká elektroda s malou elektrochemicky aktivní plochou značně nevýhodná, co se týče polarizačního efektu a velkých ztrát energie. Oproti tomu mikroporózní elektroda s technologií fraktálního potahování zvětšuje aktivní povrch elektrody až tisíckrát (oproti jednoduché hladké elektrodě) a výrazně tak snižuje nežádoucí polarizační napětí. Optimálním řešením je proto kombinace malého geometrického povrchu a zároveň velkého elektricky aktivního povrchu, [6], [12], [17].



Obrázek 7 - Technologie fraktálního potahování stimulačních elektrod

Elektrodu je možno fixovat na povrchu srdeční svaloviny dvojím způsobem. Aktivní fixace využívá vysunovací / zasunovací šroubovitou spirálu na konečku elektrody, která se „zavrtá“ do srdeční tkáně. Pasivní fixace využívá 3 – 4 křídélka na silikonové izolaci, která jsou umístěna v blízkosti hrotu elektrody, a která se zachytí v trabeculách¹⁰ endokardu. Aktivní fixace je výhodnější z hlediska umístění, které může být kdekoli v síni či komoře. Oproti tomu pasivní fixace může být využita jen pro uchycení na hrotu pravé komory nebo v oušku pravé síně. Detailnější porovnání dle typu fixace je uvedeno v Tabulce 3. Po fixaci elektrody dochází k traumatickému poškození tkáně, které však zmírňuje steroid (Dexamethasone fosfát, 1 mg), jenž je pozvolně uvolňován z hrotu elektrody. Tento steroid zpomaluje zánětlivé reakce a urychluje hojení. Elektroda je v žilním systému a v podkoží fixována ligaturou přes silikon – kaučukový chránič, který zabraňuje povytažení elektrody při náročném pohybu pacienta (cvičení apod.), [1], [17].

¹⁰ Trabecula - struktura tkáně s mechanickou funkcí (podobná nosníku či trámu - trámčina).

Tabulka 3 - Srovnání elektrod dle typu fixace

	Výhody	Nevýhody
<i>Elektrody s aktivní fixací</i>	Lze je fixovat na libovolném místě (septum, RVOT)	Nepatrně vyšší stimulační práh
	Malé procento dislokací	Velmi riziková repozice
	Bezpečná fixace	Nepatrně vyšší riziko perforace
<i>Elektrody s pasivní fixací</i>	Atraumatická implantace	Nelze volit místo aplikace elektrody
	Nižší riziko perforace	Téměř nemožná repozice

2.2.5 Programovatelnost a adaptabilní funkce kardiostimulátorů

Moderní kardiostimulátory umožňují v dnešní době měnit a nastavovat parametry stimulace i po implantaci. K tomuto účelu slouží programátor kardiostimulátorů, což je přenosný počítač s LCD dotykovou obrazovkou, klávesnicí a výstupním záznamovým zařízením. Tento přístroj je vybaven příslušenstvím, kterým je možné komunikovat s vlastním stimulátorem. Komunikace probíhá pomocí programové hlavice, jež obsahuje magnet, který umožní telemetrické spojení (na frekvenci 300 Hz) s kardiostimulátorem nebo ICD. Tímto se zaktivuje funkce antény, která je umístěna uvnitř stimulátoru a další přenos dat již funguje bezdrátově bez nutnosti přiložené hlavice. Poté je možné odečíst stávající nastavení přístroje, změnit jeho elektrické parametry a v neposlední řadě také zkontrolovat obsah paměti a vytisknout potřebná diagnostická data. V současné době má každý výrobce kardiostimulátoru vlastní programátor, který nelze použít pro komunikaci s jinými konkurenčními přístroji. Některé typy přístrojů, jako jsou například kardiostimulátory s frekvenčně reagující stimulací, jsou schopny se sami programovat a uzpůsobit svou činnost na základě aktuálních metabolických požadavků vyplývajících z aktivity organismu. Využívají k tomu informace z několika typů senzorů a biosenzorů. Dnes dostupné senzory však neumějí snímat přímo neurochemické signály, ale detekují pouze odezvu organismu na jejich činnost. Požadavky na ideální senzor jsou z fyziologického hlediska následující: dostatečná senzitivita a specifita; rychlá odpověď, která je adekvátní ke zvýšeným metabolickým nárokům; nutná biokompatibilita, dlouhodobá stabilita a spolehlivost; nízká spotřeba energie a absence přídavných elektrod; lehce nastavitelná funkce. Žádný z dnes dostupných senzorů však tyto požadavky zcela nesplňuje a není plně srovnatelný s fyziologickou funkcí sinusového uzlu. I přesto jsou senzory schopny snímat mnoho veličin, které charakterizují činnost organismu, [1], [14].

V následujícím přehledu jsou popsány nejběžnější snímané veličiny, [11]:

Tělesné vibrace

- Senzor s piezoelektrickým krystalem - senzor je tvořen tenkou vrstvou krystalické látky nanesenou na vnitřní straně pouzdra kardiostimulátoru, která při mechanické námaze generuje elektrický signál (50-100 mV), který je možno detekovat.
- Akcelerometr - senzor detekující tělesné pohyby. Při detekování vibrací v pásmu nízkých kmitočtů (3-5 Hz) má lepší účinnost než piezoelektrická metoda a také je citlivější na změny polohy v horizontálním než ve vertikálním směru.

Vlastní senzor je založený na měření zrychlení působícího na malé závažíčko uložené na nosníku. Vlivem zrychlení a vychýlení závažíčka se nosník ohýbá, což lze detekovat piezorezistorem. Podobně lze použít i tzv. kapacitní zapojení, kdy jedna deska kondenzátoru je pohyblivá (reagující na zrychlení) a druhá stacionární. Poté lze detekovat změnu kapacity a následně ji převést na rozdíl napětí.

Měření minutové ventilace

- Senzor využívající měření změn transthorakální impedance mezi hrotem elektrody a pouzdrům kardiostimulátoru. Transthorakální impedance je úzce spjata se srdeční činností, což lze doložit na periodičnosti této veličiny. Hlavní harmonická složka tohoto signálu leží mezi 0,2 – 1 Hz a je způsobena dýcháním, vyšší harmonické složky pohybující se mezi 1 – 3 Hz odpovídají 60 – 180 tepům/min. Pro oddělení složky dýchání se používá filtr typu dolní propust a pro filtraci signálu srdeční akce je použita horní propust s $f_{MEZ}=1\text{Hz}$ s dlouhou časovou konstantou. Tato konstanta je potíží při integraci, a proto je nutno použít speciálních obvodů s využitím spínaných kapacitorů. V kombinaci s hodnotou obsahu O_2 v krvi lze získat velmi přesný a citlivý ukazatel zátěže organismu.

Komorový depolarizační gradient

- Tento senzor pracuje na principu detekce gradientu R vlny. Při fyzické zátěži je R – vlna strmější a po zvýšení tepové frekvence se gradient vyrovná do původní klidové polohy. Správně nastavený kardiostimulátor tak udržuje konstantní gradient R – vlny.

Q – T interval

- Tento senzor využívá měření změn koncentrace katecholaminů v krvi. Je-li koncentrace vysoká, Q – T interval se prodlužuje, a pokud koncentrace klesá, Q – T se vrací do standardních hodnot. Tímto lze účinně řídit stimulaci na základě psychického rozpoložení pacienta. Výhodou měření je velká citlivost na fyziologické změny a odezva na metabolické potřeby nezpůsobené zvýšenou fyzickou aktivitou.

Další parametry měřené pomocí speciálních senzorů:

- objem krve vypuzené do krevního oběhu během jednoho srdečního cyklu,
- změny nitrokomorového tlaku,
- saturace smíšené žilní krve kyslíkem,
- teplota centrální žilní krve,
- pH krve.

Nejkomplexnější vlastnosti mají kardiostimulátory, které obsahují více typu biosenzorů se vzájemně provázanou činností. Kromě výše zmíněných senzorů ovlivňujících vlastní stimulaci, se používají i jiné typy senzorů, jako je například Hallova sonda pro zjištění hustoty vnějšího magnetického pole. Toto pole by mohlo negativně ovlivňovat vnitřní obvody kardiostimulátoru a ovlivnit tak funkčnost přístroje. Výstup ze všech výše uvedených senzorů významně ovlivňuje činnost moderních stimulačních přístrojů, [19], [21].

2.2.6 Komplikace a rušení doprovázející stimulaci

Kardiostimulační systémy jsou z technického hlediska velmi spolehlivé, avšak je nutné počítat s tím, že v malém procentu případů mohou nastat komplikace a problémy s elektronickou funkcí stimulátoru a s vlastní elektrodou. Z tohoto důvodu jsou nejnovější modely stimulátorů opatřeny funkcí alarmu (vibrace přístroje), který upozorňuje buď na závažnou elektronickou chybu, nebo neúměrně zvýšené hodnoty snímaných a stimulačních parametrů. Tento monitorovací prvek však funguje pouze pro elektronickou část celého systému. Komplikace spojené například s elektrodami a vedením stimulačního impulsu mají pouze jeden ukazatel poruchovosti a to patofyziologické projevy a akutní život ohrožující stav pacienta, [20].

V souvislosti s komplikacemi elektrod rozlišujeme tři možné případy: dislokace elektrody, defekt izolace vedení a infrakce¹¹ elektrody, [1], [19].

Dislokace elektrody – obvykle se jedná o pooperační stav, který je možné pozorovat během tří dnů po implantaci. Dochází k němu přibližně u 1 – 2% pacientů. Dislokace elektrody se projevuje neúčinnou stimulací a někdy i ztrátou inhibiční funkce. Je – li skiagrafickou metodou zjištěna dislokace elektrody (např. z hrotu pravé komory do výtokové části pravé komory), pak je nutné provést reoperaci s repozicí elektrody.

Defekt izolace vodiče – na rozdíl od dislokace elektrody je porucha izolace spíše záležitostí dlouhodobou. K defektu dochází většinou v místě napojení elektrod ke stimulátoru, a tudíž se tato komplikace projevuje záškuby prsního svalu a někdy i záškuby paže na straně, kde je vytvořena kapsa pro kardiostimulátor. Zkrat, který se porušením izolace vytvoří mezi obnaženým vodičem a pouzdrem přístroje, může mít za následek neúčinnou stimulaci a podprahové snížení stimulačního impulsu. Projeví – li se záškuby prsního svalu časně po implantaci, jedná se o poškození vodiče ostrým instrumentářiím během operačního zákroku. Slabé kontrakce prsního svalu se mohou projevit i při unipolárním zapojení elektrod (pouzdro stimulátoru slouží jako anoda). Tento jev lze odstranit snížením amplitudy anebo zkrácením doby trvání stimulačního impulsu.

Infrakce elektrody – k částečnému nebo úplnému zlomu vodiče dochází nejčastěji v blízkosti kardiostimulátoru, při vstupu vodiče do žilního systému nebo mezi 1. žebrem a klíční kostí (ostrý ohyb). V místě zlomu na sebe části vodiče přiléhají, jelikož jsou drženy neporušenou izolací. Mírné pohyby v místě infrakce vedení, způsobené například dýcháním nebo pohyby rukou, způsobují napěťové skoky, které inhibují vlastní stimulátor. Nežádoucí inhibici lze odstranit přiložením magnetu na místo, kde je umístěn kardiostimulátor, který se následně přepne do stimulačního režimu V00 (asynchronní stimulace bez inhibice). V případě, kdy je porušena i izolace a zlomené vodiče jsou od sebe oddáleny, je stimulace neúčinná. Proto je tato obtížně rozpoznatelná porucha komplikací pro všechny pacienty, kteří jsou bezprostředně závislí na stimulaci (způsobuje náhle ztráty vědomí v důsledku srdečního selhávání – tzv. Adams – Stokesův syndrom).

Jelikož kardiostimulátor neustále snímá elektrické projevy srdeční činnosti, dle kterých řídí a programuje svou činnost, je nutné, aby nedocházelo ke kontaktu s vnějšími rušivými vlivy. Nejzávažnějším zdrojem rušení jsou okolní elektrické signály a následná elektromagnetická interference (EMI).

¹¹ Neúplná zlomenina vodiče.

Základním rušením vznikajícím přímo uvnitř těla pacienta jsou tzv. myopotenciály (signály vznikající při činnosti kosterního svalstva), které mohou vnést do snímaného signálu rušivé artefakty. Tento jev se vyskytoval především u unipolárního zapojení elektrod, kdy docházelo především k falešné inhibiční funkci stimulátoru. S dnešní převahou bipolárního zapojení se již toto rušení téměř nevyskytuje. Je-li však pacient vystaven zevnímu působení elektrického zdroje, může tělem pacienta protékat nebezpečný proud, který dá vzniknout galvanické vazbě. Tento jev nastane například při použití elektrokauteru, elektrického myostimulátoru a nejčastěji defibrilátoru. Moderní přístroje jsou proto vybaveny obvody pro ochranu před defibrilačními impulsy.

Nežádoucí je také působení silného magnetického pole, které způsobuje poruchu snímání srdečního signálu, poruchu senzorů a v neposlední řadě také závažnou poruchu základních stimulačních funkcí. Z tohoto důvodu je kardiostimulátor absolutní kontraindikací pro vyšetření metodou magnetické rezonance. K poruše základních stimulačních funkcí může také dojít i jiným než elektromagnetickým podnětem. Pro příklad lze uvést mechanické vlnění vznikající při terapii litotryptorem. V tomto případě hrozí sepnutí relé, které je součástí telemetrických obvodů, a následné aktivování asynchronní stimulace.

Nemedicínské aplikace silného elektromagnetického pole jako jsou například některá průmyslová zařízení (transformátorové stanice, sváření pomocí elektrického oblouku, elektromotory) mohou na delší dobu způsobit výpadek inhibiční funkce kardiostimulátoru. Proto je kardiostimulátor vybaven mikroelektronickým obvodem s Hallovou sondou, který při detekci elektromagnetického pole přepne přístroj na nezbytně nutnou dobu do režimu asynchronní stimulace. Pokud pacient zaznamená vliv EMI na funkci vlastního kardiostimulátoru, je doporučeno, aby navštívil v co nejkratší době ambulantní pracoviště.

Pacient vlastní kardiostimulační přístroj však není limitován v běžných situacích každodenního života, jelikož většina elektromagnetických zdrojů používaných standardně v domácnostech a na veřejně dostupných místech nemá vliv na funkci stimulátoru, [7], [10].

2.2.7 Technický vývoj kardiostimulace

Nedílnou součástí problematiky kardiostimulace je také připomenutí vývoje a technologických pokroků od pokusů o první stimulaci srdeční tkáně až do problémů a výhod, jež přináší kardiostimulace v dnešní době.

První zevní kardiostimulátor byl zkonstruován v roce 1950 kanadským inženýrem Johnem Hoppsem. Tento přístroj však pacientům působil značné obtíže díky svým velkým rozměrům a hlavně nutností napájení z rozvodné sítě. V roce 1958 byl metodou torakotomie¹² voperován první implantabilní kardiostimulátor (s dnešním typem značení V00). Zasloužil se o něj švédský kardiochirurg Åke Senning a inženýr z firmy Elema-Schönander Rune Elmqvist. Zařízení bylo zalito v epoxidové pryskyřici a ocelová elektroda, umístěná epimyokardiálně, byla potažena teflonem. Baterie byla vyrobena z nikl – kadmiové směsi a vybila se již 8 hodin po operaci.

Z tohoto důvodu byl použit náhradní exemplář a pacient i přes častou poruchu funkce přístroje přežil do roku 2001, přičemž vystřídal celkem 26 kardiostimulátorů. V roce 1969 vyvinula americká firma American Optical první dvoudutinový kardiostimulátor¹³, který by v dnešní době nesl označení DVI. Tato metoda však stagnovala až do 80. let 20. století kvůli vysokým energetickým nárokům a také z důvodu neznalosti klinického chování zařízení spojeného s nedokonalým principem časování.

¹² Chirurgická metoda, kdy je veden řez do pleurálního prostoru hrudníku za účelem přístupu k hrudním orgánům.

¹³ Kardiostimulátor s elektrodou umístěnou v/nebo na pravé síni a v/nebo na pravé komoře.

Ve stejném roce byl v Československu implantován první přístroj typu VVI (V00 v roce 1965, Praha) a v roce 1972 začala v závodě Tesla Valašské Meziříčí první sériová výroba kardiostimulátorů, [8], [9].

Až do poloviny 70. a začátku 80. let 20. století se veškeré přístroje potýkaly s velkou nespolehlivostí bateriových zdrojů, elektroniky a vlastních stimulačních elektrod. Dle výrobce byla tehdejší baterie schopna sloužit 5 let, avšak realita ukázala, že životnost se pohybovala v rozmezí 9 – 18 měsíců. Díky této dysfunkci probíhaly nutné neplánované reimplantace až při zjevných známkách poruch přístroje a prokazatelně zhoršeném zdraví pacienta. Z tohoto důvodu se objevily různé alternativní návrhy napájení, jako byly zinko-rtuťové baterie, piezoelektrické krystaly přiložené na aortu nebo kardiostimulátory vybaveny termočlánkem s Pu^{238} . Tyto návrhy však ohrožovaly zdraví pacienta nebo byly technicky náročné. Všechny doposud používané varianty tak předčila lithium – jodidová baterie, která disponovala mnoha výhodami. Její vysoká energetická hustota umožnila zmenšit rozměry generátoru a napětí u této baterie klesalo kontinuálně s vybíjením, což umožnilo lékařům předpokládat datum výměny. Životnost těchto baterií byla udávána na 5 – 10 let, přičemž během vybíjení nevznikal žádný vedlejší produkt a pouzdro kardiostimulátoru tak mohlo být uzavřeno, [9].

Nemalé problémy způsobovaly i časté fraktury (zlomy) ocelových elektrod, které komplikovaly stimulaci až v 50% sledovaných případů. Tyto stimulační elektrody byly zaváděny při torakotomii a umisťovány na povrch srdečního svalu. Počátkem šedesátých let však došlo k rozvoji intravenózního přístupu implantace elektrod a jejich umístění do hrotu pravé komory nebo ouška pravé síně. Problém, způsobený frakturami elektrod, byl vyřešen s příchodem dvoudutinové stimulace. Vzájemná interakce dvou elektrod v žilním systému donutila výrobce změnit technologii a dala vzniknout elektrodám se silikonovým a později polyuretanovým krytím, které byly odolnější a pevnější vůči mechanickým vlivům. Velmi významným krokem pro kardiostimulaci bylo v polovině sedmdesátých let zavedení bipolárních elektrod, které téměř odbouraly riziko inhibice stimulace myopotenciály či jinými falešnými signály z pacientova okolí. Roku 1983 byla firmou Medtronic poprvé uvedena elektroda se steroidním krytím hrotu pro minimalizaci traumatického poškození v místě uložení elektrody, [9].

V roce 1980 přišel velký pokrok v podobě oboustranné komunikace mezi přístrojem a programátorem. Tento rozvoj umožnil nahrávání a stahování dat z přístroje a také možnost nastavení stimulačních parametrů, čímž došlo ke snížení energetického výdeje a k možnosti léčby širokého spektra arytmií. Roku 1980 byl taktéž zkonstruován první ICD přístroj, který disponoval pouze možností vysokoenergetického výboje a neposkytoval žádné záznamové funkce pro zpětnou vazbu efektivity terapie.

V roce 1995 byl vyvinut první biventrikulární¹⁴ kardiostimulátor pro léčbu srdečního selhání. V tomto případě se jednalo o modifikovanou metodu dvoudutinové stimulace obohacenou o třetí elektrodu, která umožňovala synchronizovat stah obou komor. Ve stejném roce nastal i další vývoj v oblasti ICD přístrojů, kdy byl vyvinut dvoudutinový ICD a roku 2000 i biventrikulární ICD, [3].

Od konce 90. let 20. století jsou předmětem vývoje funkční algoritmy, které umožňují komplexní monitorování kardiálního systému pacienta a následné telemetrické zpracování s nejnovějším sledováním a přenosem dat pomocí systému GSM či Internetu, [9].

¹⁴ Biventrikulární = systém s možností stimulace síně a obou komor, systém se třemi elektrodami.

3. Zpracování a statistická analýza dat z ICD

3.1 Sběr a kategorizace dat

Druhá část této práce se zabývá statistickým vyhodnocením klinických dat, která pocházejí z ICD přístrojů, jež jsou popsány a charakterizovány ve výše uvedeném teoretickém rozboru. Klinická data byla získána na I. Interní klinice FN Hradec Králové. Na této klinice jsou také uloženy příslušné originály spisů, ve kterých se nacházejí všechna dostupná data a materiály, které byly nezbytné pro další zpracování a vyhodnocení. Tyto spisy byly převedeny do elektronické podoby, a to z důvodu zefektivnění a zjednodušení pozdějšího statistického zpracování. Transformace dat byla provedena pomocí programu Microsoft® Office Excel® 2007 a celkem byl zpracován soubor o počtu 79 pacientů, z nichž 29 má implantován jednodutinový ICD (stimulační režim VVIR), 34 dvoudutinový ICD (stimulační režim DDDR) a 16 biventrikulární ICD (stimulační režim DDDR BiV). Příklady originálních jsou uvedeny v příloze č. 1 – 3.

Soubor byl rozdělen do tří kategorií dle typu ICD:

- a) jednodutinový ICD (VVIR),
- b) dvoudutinový ICD (DDDR),
- c) biventrikulární ICD (DDDR BiV).

Počet pacientů v jednotlivých kategoriích udává i počet tabulek s přesně definovaným záhlavím. V případě jednodutinového ICD (Příloha č. 1) tvoří první sloupec datum měření, druhý sloupec tvoří čas měření, třetí sloupec udává hodnotu napětí baterie, čtvrtý sloupec udává hodnotu vlastního napětí myokardu v pravé komoře a pátý sloupec udává hodnotu impedance pravé komory¹⁵. Tabulka dvoudutinového ICD (Příloha č. 2) je navíc rozšířena o hodnoty impedance a vlastního napětí síňového myokardu a tabulka biventrikulárního ICD (Příloha č. 3) je rozšířena ještě o hodnotu impedance levé komory. Posledním parametrem, který je obsažen ve všech typech měření s ohledem na počet snímaných dutin, je hodnota stimulačního prahu. Práh je nejmenší možná hodnota napětí – $U_{\text{threshold}}[\text{V}]$, která vyvolá podráždění a následné šíření vzruchu příslušnou srdeční tkání (pravá komora, pravá síň, levá komora). Tento parametr by měl být testován ambulantně s intervalem měření 6 měsíců, při kterém také probíhá telemetrický přenos dat ze stimulačního přístroje do programátoru. V mnoha procentech případů však není šestiměsíční interval dodržen z důvodu termínové kolize ze strany pacienta či ambulantní technika. Z tohoto důvodu nebylo možné vytvořit plnohodnotný systém statistického zpracování pro tento parametr, a proto byl stimulační práh ze statistické analýzy vyloučen.

Vlastní návrh a metodika zpracování získaných dat spočívá v rozdělení jednotlivých patientských záznamů na striktně vymezené časové intervaly. Jako výchozí stav byla zvolena implantace ICD.

Přehled zvolených intervalů:

- < implantace, 1 měsíc po implantaci > ,
- < implantace, 3 měsíce po implantaci > ,
- < implantace, 6 měsíců po implantaci > ,
- < implantace, 12 měsíců po implantaci > ,
- < implantace, 24 měsíců po implantaci > ,
- < implantace, 36 měsíců po implantaci > .

¹⁵ Všechna měření jsou prováděna vlastním ICD.

U každého pacienta byl v příslušném intervalu vypočten průměr ze zvoleného parametru a výsledná hodnota byla zanesena do intervalové tabulky. Záhloví těchto tabulek obsahuje číslo pacienta, impedanci pravé komory Z_{RV} [Ω], vlastní napětí myokardu v pravé komoře (vlna R) U_{RV} [mV], vlastní napětí myokardu v pravé síni (vlna P) U_{RA} [mV], impedanci pravé síně Z_{RA} [Ω], impedanci levé komory Z_{LV} [Ω] a typ ICD. Součástí tabulky jsou i hodnoty N/A, které značí fakt, že nebylo možné vytvořit hodnotu daného intervalu z důvodu příliš velkého časového rozestupu jednotlivých měření prováděných vlastním ICD přístrojem. Tento fakt byl brán v potaz i během statistické analýzy, kde byly příslušné hodnoty jednotlivých chybějících parametrů vynechány. Systém rozdělení a zpracování dat určuje základní kritéria, dle kterých je rozdělena vlastní statistická analýza. Všechny prováděné testy naznačené v návrhu statistického řešení, viz Obrázek 8, považují za výchozí hodnotu stav implantace. K této hodnotě jsou poté vztaženy všechny základní hypotézy a statistické závěry.

Jednotlivé testované parametry reprezentují i způsob stimulace:

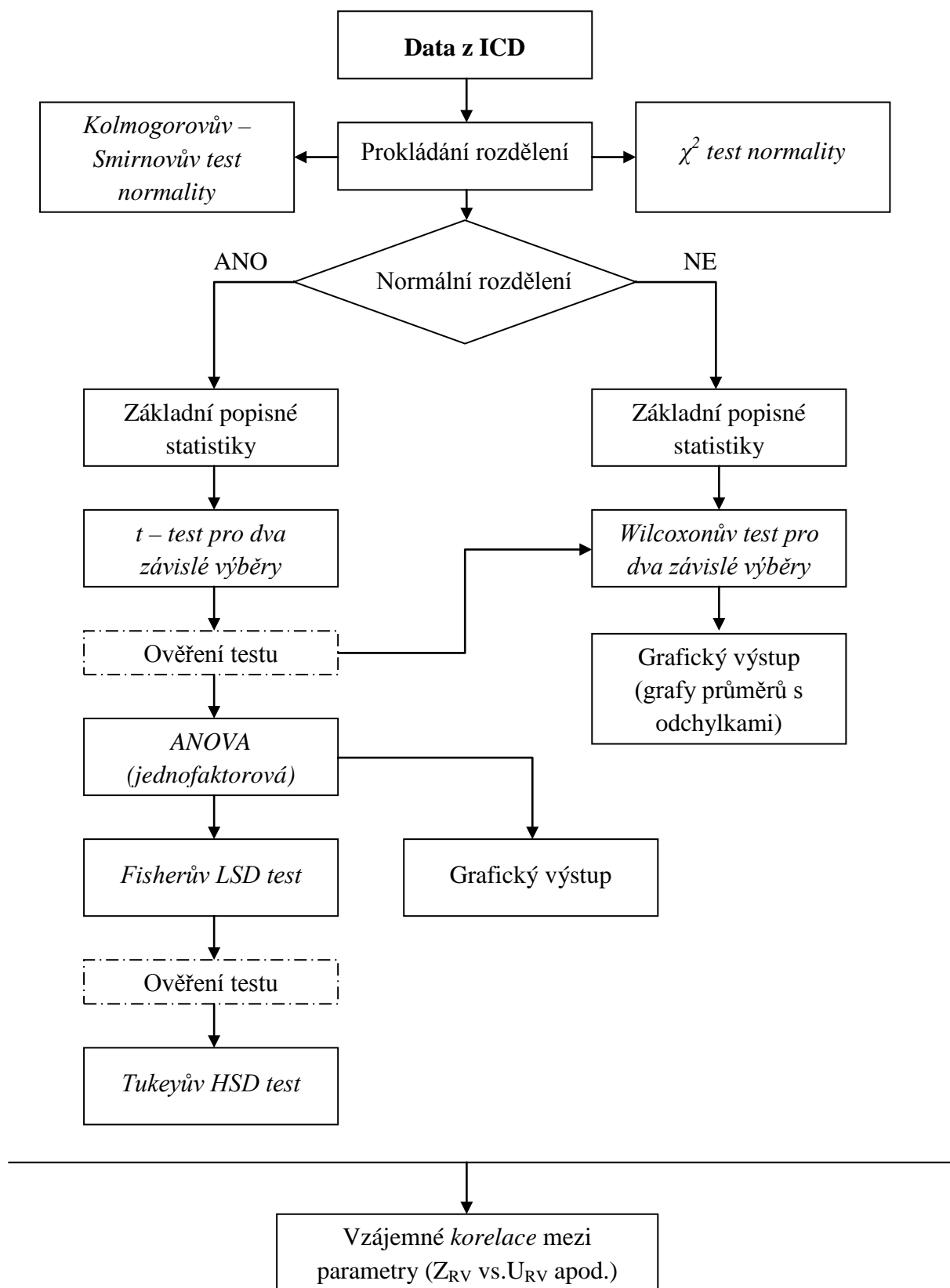
- Stimulační režim VVIR (jednodutinový ICD) – parametry Z_{RV} a U_{RV} ;
- Stimulační režim DDDR (dvoudutinový ICD) – parametry Z_{RV} , U_{RV} , Z_{RA} a U_{RA} ;
- Stimulační režim DDDR (BiV) (biventrikulární ICD) – parametry Z_{RV} , U_{RV} , Z_{RA} , U_{RA} a Z_{LV} .

Rozdělení dle umístění stimulační elektrody opět koresponduje s testovanými parametry:

- Z_{RV} a U_{RV} (systém s jednou elektrodou) – elektroda umístěna buď do septa, nebo do hrotu pravé komory;
- Z_{RV} , U_{RV} , Z_{RA} a U_{RA} (systém se dvěma elektrodami) – první elektroda je umístěna buď do septa, nebo hrotu pravé komory a druhá elektroda je umístěna v oušku pravé síně;
- Z_{RV} , U_{RV} , Z_{RA} , U_{RA} a Z_{LV} (systém se třemi elektrodami) – první elektroda je umístěna buď do septa, nebo do hrotu pravé komory, druhá elektroda je umístěna do ouška pravé síně a třetí elektroda je umístěna epikardiálně (endovazálně) v koronárním řečišti (koronární sinus).

Kontrola správnosti statistických výpočtů a jejich grafické vyjádření bylo vytvořeno v programu Statistica 9.0 CZ (Copyright© StatSoft, Inc. 1984 – 2009).

3.2 Schéma návrhu statistického řešení



Obrázek 8 - Schéma návrhu statistického řešení

3.3 Vybrané prvky statistické analýzy

3.3.1 Kolmogorovův – Smirnovův test normality, χ^2 test normality

Základním předpokladem a prvním krokem pro jakékoli statistické hodnocení vybrané veličiny je znát její distribuční funkci (rozdělení). Při statistické analýze biologických a medicínských dat se nejčastěji vyskytuje Gaussovo normální rozdělení, avšak jen za předpokladu, že získávání a měření dat nebylo ovlivněno nežádoucím jevem, jako je například limit detekce měřících přístrojů. K ověření normality dat se používá dvou testů, které patří do kategorie tzv. „dobré shody“¹⁶. Kolmogorovův – Smirnovův test i χ^2 test zkoumá průběh celé distribuční funkce pro jakékoli předem zvolené rozdělení. Základem obou testů je nulová hypotéza, jež předpokládá, že naměřená data ($F(x)$) pocházejí z populace s určitou distribuční funkcí ($F_0(x)$) – v tomto případě funkce s normálním rozdělením. Alternativní hypotéza tento fakt zamítá. Testovací statistika pro Kolmogorovův – Smirnovův test se vypočítá jako maximum absolutního rozdílu těchto dvou funkcí (pro každé x):

$$D = |\hat{F}(x) - F_0(x)| \quad (1)$$

Testovací kritérium poté porovnáme s kritickou hodnotou, jež má pro případ Kolmogorovova – Smirnovova testu hodnotu $1,358/\sqrt{N}$ ($\alpha=0,05$). Pro výpočet testovacího kritéria pro χ^2 test se využívá vztahu:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - np_i)^2}{np_i}, \quad (2)$$

kde n_i je pozorovaná četnost v kategorii i a np_i je teoretická očekávaná četnost za předpokladu H_0 , přičemž n označuje rozsah výběru a p_i teoretickou pravděpodobnost. Testovací statistika se poté porovnává s tabulkovými hodnotami pro zvolené $\alpha = 0,05$ a pro daný počet stupňů volnosti ($sv = n-1$), [2], [4].

3.3.2 Základní popisné statistiky

Nezbytným krokem každé statistické analýzy je provedení výpočtu základních popisných statistik. Popisné statistiky mají velkou vypovídací hodnotu o základním souboru a na základě jejich znalostí je možné provádět další zpracování dat, jako například testování hypotéz apod. Základní dělení těchto statistik lze rozdělit do dvou skupin. První skupinou jsou charakteristiky centrální tendence a rozptýlenosti a druhou skupinou jsou charakteristiky typu špičatost či šikmost, které udávají doplňující informace k rozdělení dat a k testům normality. Z důvodu dostatečné vypovídací hodnoty zvolených testů normality, však můžeme určení šikmosti a špičatosti vynechat. Míry centrální tendence mají za úkol charakterizovat typickou hodnotu dat (lze je pojmenovat i jako střední hodnoty nebo míry polohy – určují, kde se na číselné ose nachází daný vzorek). Nejznámější z nich jsou aritmetický průměr, modus a medián. Pro popis rozptýlenosti dat od jejich středních hodnot se používají nejčastěji charakteristiky jako je variační rozpětí, rozptyl a směrodatná odchylka, [2], [4].

¹⁶ Test dobré shody testuje shodu očekávaných a skutečných četností v rámci celého souboru.

Vybrané charakteristiky centrální tendence a rozptýlenosti, [2], [4]:

Aritmetický průměr – hodnota, jež se rovná součtu všech naměřených údajů vydělených jejich počtem. Dle konvence se značí \bar{x} nebo M . Při výpočtu vycházíme ze vztahu:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (3)$$

Medián – hodnota, jež dělí řadu podle velikosti seřazených výsledků na dvě stejné poloviny. Medián je na rozdíl od aritmetického průměru méně citlivý k odlehlým hodnotám a minimalizuje tak součet absolutních odchylek měření od zvoleného čísla. Jestliže n je sudé číslo, poté vypočítáme Me dle vzorce:

$$Me = 0,5 \cdot (x_{n/2} + x_{n/2+1}) \quad (4)$$

Pokud je n liché číslo, pak vypočítáme Me dle vzorce:

$$Me = x_{(n+1)/2} \quad (5)$$

Modus – hodnota, jež se ve zkoumaných datech vyskytuje nejčastěji. Značí se \hat{x} nebo Mo .

Variační rozpětí – hodnota, jež udává rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou vyskytující se ve zkoumaném souboru. Nevýhodou variačního rozpětí je velmi vysoká citlivost vůči odlehlým hodnotám. K výpočtu lze použít vzorec:

$$R = x_{MAX} - x_{MIN} \quad (6)$$

Rozptyl – hodnota, jež je definována jako kvadratická odchylka naměřených hodnot od aritmetického průměru. K výpočtu lze použít vztah:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - M)^2}{n - 1} \quad (7)$$

Směrodatná odchylka – odmocnina z rozptylu, která vrací míru rozptýlenosti od měřítka původních dat:

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - M)^2}{n - 1}} \quad (8)$$

3.3.3 t – test pro dva závislé výběry

Veškeré parametry zkoumané v této práci, které vyhovují testům normality (tj. mají normální rozdělení), podléhají testování hypotéz pomocí Studentova t – testu. Varianta Studentova t - testu pro dva závislé výběry se používá pro hodnocení experimentů, kde není známa střední hodnota základního souboru, a vycházíme proto pouze z výběrových dat dvou souborů. Tato data jsou reprezentována dvěma měřeními provedenými opakovaně u jedné skupiny jedinců. V testu vycházíme z rozdílů naměřených párových hodnot u srovnávaných variačních řad. Testujeme hypotézu, že střední hodnota prvního měření se rovná střední hodnotě druhého měření, případně že rozdíl středních hodnot párových měření je nulový (testujeme v rámci intervalů zvolených v kapitole 3.1).

Postup provedení testu:

- Vypočteme rozdíly párových hodnot u výběrového souboru (n - počet párů) a ze zjištěných rozdílů vypočítáme aritmetický průměr M a směrodatnou odchylku s (respektive rozptyl s^2).
- Vypočteme testovací kritérium t a stanovíme počet stupňů volnosti sv :

$$t = \frac{|M|}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}} \quad (9)$$

$$sv = n - 1 \quad (10)$$

- Vypočtené t porovnáme s tabulkovou kritickou hodnotou $t_{1-\alpha/2(sv)}$ pro dané v a $\alpha = 0,05$:
Pokud $t \leq t_{1-\alpha/2(sv)}$ – jedná se statisticky *nevýznamný* rozdíl testovaných parametrů při zvolené α . Nulová hypotéza H_0 platí, tzn., že střední hodnota prvního měření se neliší od střední hodnoty druhého měření.
Pokud $t > t_{1-\alpha/2(sv)}$ – jedná se o statisticky *významný* rozdíl testovaných parametrů (při hladině významnosti $\alpha = 0,05$) nebo statisticky *vysoce významný* rozdíl (při $\alpha = 0,01$). Zamítáme nulovou hypotézu H_0 . Znamená to tedy, že střední hodnota prvního měření se liší od střední hodnoty druhého měření, [2], [4].

3.3.4 Wilcoxonův test pro dva závislé výběry

Při testování normality zdrojových dat, musíme počítat s faktem, že naměřené veličiny mohou mít i nenormální rozdělení. V tomto případě se používá neparametrických metod posouzení středních hodnot. Základním neparametrickým testem použitým v této práci je Wilcoxonův test, respektive jeho varianta pro dva závislé výběry. Tento test lze použít i jako ověření parametrického t – testu a zjistit tak, zdali se výsledky obou testů liší. Tímto způsobem lze snadno odhalit nekonzistenci dat. Wilcoxonův test pro dva závislé výběry je založen na rozdílu hodnot mezi měřeními. Tyto rozdíly jsou následně seřazeny dle absolutních hodnot a převedeny na pořadí, jež je opatřeno původními znaménky rozdílů. Nulová hypotéza (H_0) je zde formulována jako nulový rozdíl mezi prvním a druhým měřením ($H_0: \Delta=0$ oproti $H_1: \Delta \neq 0$). Z takto vyslovené nulové hypotézy lze stanovit podmínku, že hodnoty rozdílů, jež budou mít hodnotu nula, je možné z testu vypustit (hlavním cílem je zjistit rozdíl dvou měření). Součtem pořadí, které se nachází pod hodnotou difference

(tj. menších než nula = záporných), získáme součet T^- a sečtením pořadí, které se nachází nad hodnotou difference (tj. větších než nula = kladných), získáme součet T^+ . Poté provedeme porovnání menší z hodnot T^- a T^+ s přesnými kritickými hodnotami. Je-li $n < 25$ (počet prvků v souboru), jsou kritické hodnoty pro Wilcoxonův test tabelovány. Pokud je T menší než kritická tabelovaná hodnota, pak můžeme H_0 zamítnout na zvolené hladině významnosti. Je-li $n > 25$, je nutné použít aproximaci pomocí normálního rozdělení. Testovací statistika se poté vypočítá pomocí standardizace veličiny T^+ (teoretická střední hodnota $E(T)$, směrodatná odchylka s_T) za platnosti nulové hypotézy:

$$z = \frac{T^+ - E(T)}{s_T} \quad (11)$$

$$E(T) = \frac{n \cdot (n + 1)}{4} \quad (12)$$

$$s_T = \sqrt{\frac{n \cdot (n + 1) \cdot (2 \cdot n + 1)}{24}} \quad (13)$$

V tomto případě převedeme dosaženou hodnotu testovací statistiky z , pomocí Fisherova principu permutování, na p – hodnotu a následně vyslovíme závěr, kterým potvrdíme či zamítneme H_0 , [2], [4].

3.3.5 ANOVA (jednofaktorová) – Fisherův LSD a Tukeyův HSD test

Součástí statistického návrhu řešení, viz Obrázek 8, je i ověření výsledku t – testu pro dva závislé výběry pomocí metody ANOVA¹⁷ (analýza rozptylu). Základním důvodem použití této metody je fakt, že není možné kombinovat t – test ve variantě „každý s každým“ aniž bychom se opakovaným porovnáváním významnosti nedopouštěli zvyšování pravděpodobnosti chyby I. druhu. Při každém provedení testu je 5 % možnost chybného pozitivního výsledku (tedy chyby prvního druhu = hladina významnosti α), pokud neexistuje žádný rozdíl. Máme-li sedm testovaných skupin (kap. 3.1) a provedeme všech 21 testů, pravděpodobnost, že dostaneme nejméně jeden chybný pozitivní výsledek, je mnohem větší než 5 %. Z tohoto důvodu se v analýze rozptylu používají i dva doplňující testy, a sice Fisher LSD¹⁸ test a Tukey HSD¹⁹ test. Oba dva testy patří do kategorie post hoc testů a používají se poté, co byla zamítnuta globální hypotéza o rovnosti všech průměrů. Tyto testy jsou založeny na principu t – testů, ale navíc obsahují i korekci pro eliminaci míry chybovosti. Analýza rozptylu je založena na předpokladu, že každý z výběrů pochází z populace s normálním rozdělením a se stejnou směrodatnou odchylkou. Hlavní oblastí zájmu je, zdali jsou střední hodnoty (průměry) všech skupin shodné, nebo zdali se navzájem liší. Tento slovní zápis lze vyjádřit matematickým modelem:

$$X_{i,j} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{i,j}, \quad (14)$$

kde $X_{i,j}$ je i -té pozorování z j -té skupiny; μ je společná střední hodnota; α_i je i -té posunutí skupiny vůči společnému průměru a $\varepsilon_{i,j}$ je náhodná variabilita nezávislá na α . Pokročilé výpočty analýzy rozptylu jsou dosti komplikované a cílem této práce není jejich objasnění, [2], [4].

¹⁷ Z anglického Analysis Of Variance.

¹⁸ Z anglického Least Significant Difference.

¹⁹ Z anglického Honestly Significant Difference.

3.4 Statistická analýza vybraných parametrů^{20 21 22}

3.4.1 Statistická analýza – parametr Z_{RV} (impedance pravé komory)

Tabulka 4 - Testy normality pro parametr Z_{RV}

Parametr Z_{RV} [Ω]	Počet platných	Kolmogorov - Smirnov (K-S) test		χ^2 test			
		d	Kritická hodnota	χ^2	Stupně volnosti (upravené)	Kritická hodnota $\alpha=0,05$ (tabulková)	p
<i>Implantace</i>	78	0,1104	0,1538	7,5664	6	12,5930	0,2716
<i>1. měsíc</i>	73	0,0971	0,1589	10,6436	5	11,0710	0,0589
<i>3. měsíc</i>	66	0,0863	0,1672	1,5481	4	9,4884	0,8181
<i>6. měsíc</i>	66	0,0800	0,1672	1,3974	3	7,8153	0,7061
<i>12. měsíc</i>	73	0,0875	0,1589	3,1375	4	9,4884	0,5351
<i>24. měsíc</i>	76	0,0610	0,1558	2,6017	3	7,8153	0,4572
<i>36. měsíc</i>	63	0,0713	0,1711	0,6584	3	7,8153	0,8829

Tabulka 5 - Základní popisné statistiky parametru Z_{RV}

Parametr Z_{RV} [Ω]	n	M	Me	Mo	Min	Max	R	s ²	s
<i>Implantace</i>	78	515,13	510,00	Vícenás. (5x)	290,00	1075,00	785,00	17814,92	133,47
<i>1. měsíc</i>	73	491,97	472,50	422,50 (3x)	300,00	852,50	552,50	11804,39	108,65
<i>3. měsíc</i>	66	473,02	465,63	400,00 (2x)	307,00	746,00	439,00	8679,68	93,16
<i>6. měsíc</i>	66	462,19	462,57	Vícenás. (2x)	310,00	731,25	421,25	8178,85	90,44
<i>12. měsíc</i>	73	460,55	465,31	Vícenás. (1x)	305,88	754,00	448,12	8948,37	94,60
<i>24. měsíc</i>	76	452,03	449,53	Vícenás. (1x)	294,53	775,79	481,26	9023,40	94,99
<i>36. měsíc</i>	63	451,13	449,32	Vícenás. (1x)	290,10	781,82	491,72	10554,05	102,73

²⁰ Veškeré statistické výpočty byly zaokrouhlovány na dvě platné číslice. Při výpočtu testových statistik, kde bylo nutné srovnání výsledné hodnoty s hodnotou kritickou, je výsledek zaokrouhlován na čtyři platné číslice. Stejně tomu je i v případě hodnot významnosti, tzv. p – hodnot, kde je důležitá až třetí platná číslice, která udává, zda byla překročena hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

²¹ Červeně jsou vyznačeny hodnoty, jež jsou statisticky významné na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

²² Veškeré základní popisné statistiky mají stejné jednotky jako parametry, ze kterých byly vypočítány.

Tabulka 6 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{RV})

Parametr Z_{RV} [Ω]	M	S	n	Rozdíl	S rozdílu	t	sv	p
<i>Implantace</i>	520,82	133,48						
1. měsíc	491,97	108,65	73	28,85	55,08	4,48	72,00	0,0000
<i>Implantace</i>	513,03	135,06						
3. měsíc	473,02	93,16	66	40,01	89,86	3,62	65,00	0,0006
<i>Implantace</i>	505,23	134,52						
6. měsíc	462,19	90,44	66	43,04	95,19	3,67	65,00	0,0005
<i>Implantace</i>	512,12	136,09						
12. měsíc	460,55	94,60	73	51,57	94,19	4,68	72,00	0,0000
<i>Implantace</i>	513,22	133,22						
24. měsíc	452,03	94,99	76	61,19	98,67	5,41	75,00	0,0000
<i>Implantace</i>	512,62	142,02						
36. měsíc	451,13	102,73	63	61,49	104,56	4,67	62,00	0,0000

Tabulka 7 - Fischer LSD test - ANOVA (parametr Z_{RV})

Počet čtverců: 10 846

Počet stupňů volnosti: 488

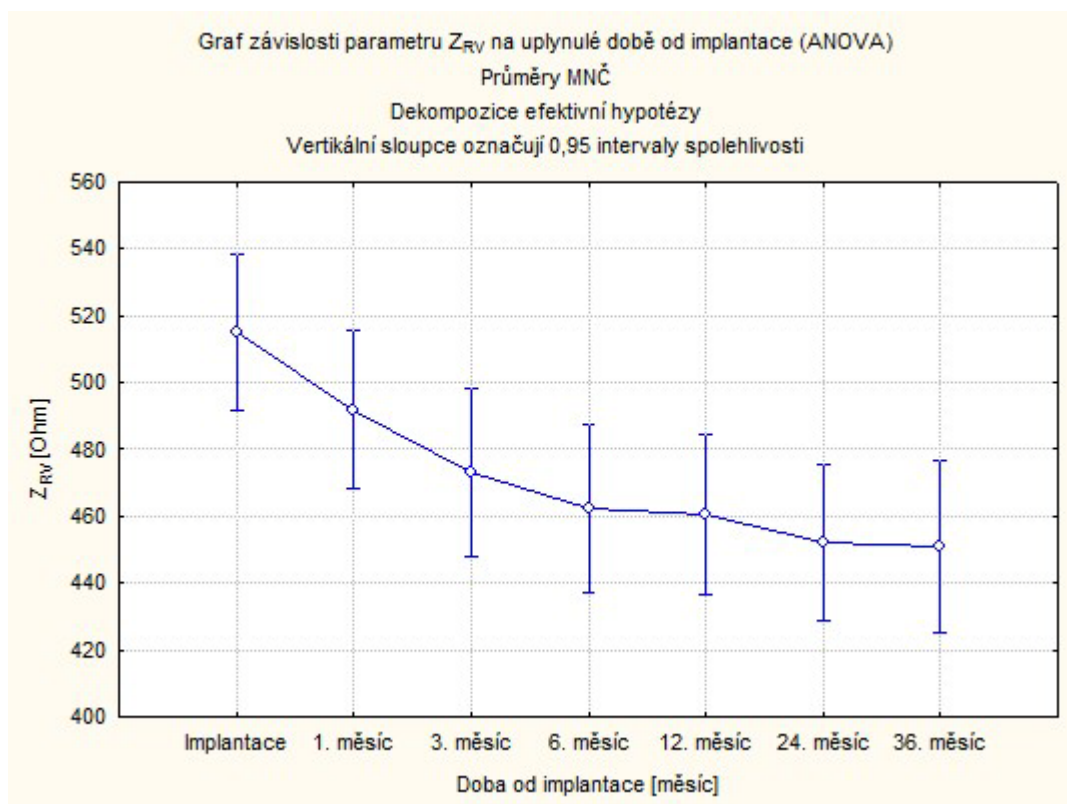
Parametr Z_{RV} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 515,13	{2} 491,97	{3} 473,02	{4} 462,19	{5} 460,55	{6} 452,03	{7} 451,13
{1}	<i>Implantace</i>		0,1727	0,0160	0,0025	0,0014	0,0002	0,0003
{2}	1. měsíc	0,1727		0,2847	0,0929	0,0690	0,0197	0,0230
{3}	3. měsíc	0,0160	0,2847		0,5502	0,4810	0,2315	0,2333
{4}	6. měsíc	0,0025	0,0929	0,5502		0,9264	0,5626	0,5471
{5}	12. měsíc	0,0014	0,0690	0,4810	0,9264		0,6180	0,5992
{6}	24. měsíc	0,0002	0,0197	0,2315	0,5626	0,6180		0,9595
{7}	36. měsíc	0,0003	0,0230	0,2333	0,5471	0,5992	0,9595	

Tabulka 8 - Tukey HSD test - ANOVA (parametr Z_{RV})

Počet čtverců: 10 846

Počet stupňů volnosti: 488

Parametr Z_{RV} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 515,13	{2} 491,97	{3} 473,02	{4} 462,19	{5} 460,55	{6} 452,03	{7} 451,13
{1}	<i>Implantace</i>		0,8202	0,1912	0,0383	0,0220	0,0032	0,0053
{2}	1. měsíc	0,8202		0,9366	0,6271	0,5326	0,2249	0,2535
{3}	3. měsíc	0,1912	0,9366		0,9969	0,9923	0,8952	0,8969
{4}	6. měsíc	0,0383	0,6271	0,9969		1,0000	0,9974	0,9968
{5}	12. měsíc	0,0220	0,5326	0,9923	1,0000		0,9989	0,9985
{6}	24. měsíc	0,0032	0,2249	0,8952	0,9974	0,9989		1,0000
{7}	36. měsíc	0,0053	0,2535	0,8969	0,9968	0,9985	1,0000	



Obrázek 9 - Graf závislosti Z_{RV} na uplynulé době od implantace

Při statistickém posouzení parametru Z_{RV} je nutné vycházet nejprve z testů normality. V tomto případě byla nulová hypotéza obou testů normality sestavena jako $H_0: F(x) = F_{normální}(x)$ a alternativní hypotéza byla sestavena jako $H_1: F(x) \neq F_{normální}(x)$. Všechny testované časové úseky měli hodnotu d , respektive hodnotu χ^2 menší než příslušné kritické hodnoty, a proto lze na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ potvrdit nulovou hypotézu H_0 . Lze také říci, že parametr Z_{RV} má v každém časovém úseku normální rozdělení dat. Dalším krokem pro testování hodnot Z_{RV} byl t -test pro dva závislé výběry, který lze použít pro normálně rozdělená data. Nulová hypotéza zde byla stanovena jako $H_0: M_{implantace} = M_j$, kde M označuje průměr a j označení jednotlivých časových úseků. Alternativní hypotéza rovnost průměru nepodporuje a byla formulována jako $H_1: M_{implantace} \neq M_j$. Všech šest intervalů testovaných vůči hodnotám implantace podporuje na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítnutí nulové hypotézy H_0 , a tudíž lze říci, že průměry daných časových úseků se od průměrné hodnoty implantace liší (H_1). Následným krokem bylo testování pomocí ANOVA. Z důvodu benevolence globální nulové hypotézy, která se používá pro analýzu rozptylu (průměry všech skupin se neliší), bylo nutné provést jak Fisherův LSD test, tak Tukeyův HSD test. Nejprve byl proveden Fisherův LSD test, jež vykazuje menší sílu testu²³ než Tukeyův HSD test. Z výsledků LSD testu je patrné, že na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ se od sebe liší průměry skupin Implantace vs. 3., 6., 12., 24. a 36. měsíc, a také 1. měsíc vs. 24. a 36. měsíc (zamítnutí H_0 a potvrzení H_1 o nerovnosti průměrů). Silnější Tukeyův HSD test prokázal fakt, že na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ se od sebe liší průměry Implantace vs. 6., 12., 24. a 36. měsíc (H_1). K úplnému statistickému popisu bylo nutné vytvořit i grafický průběh parametru Z_{RV} v závislosti na době uplynulé od implantace, který potvrdil výše zmíněné závěry a prokázal, že parametr Z_{RV} se signifikantně mění do 6. měsíce po implantaci.

²³ „Síla testu“ = $1 - \beta$, kde β je chyba II. druhu = nulová hypotéza neplatí, ale nezamítne se.

3.4.2 Statistická analýza – parametr U_{RV} (vlastní napětí myokardu v pravé komoře)

Tabulka 9 - Testy normality pro parametr U_{RV}

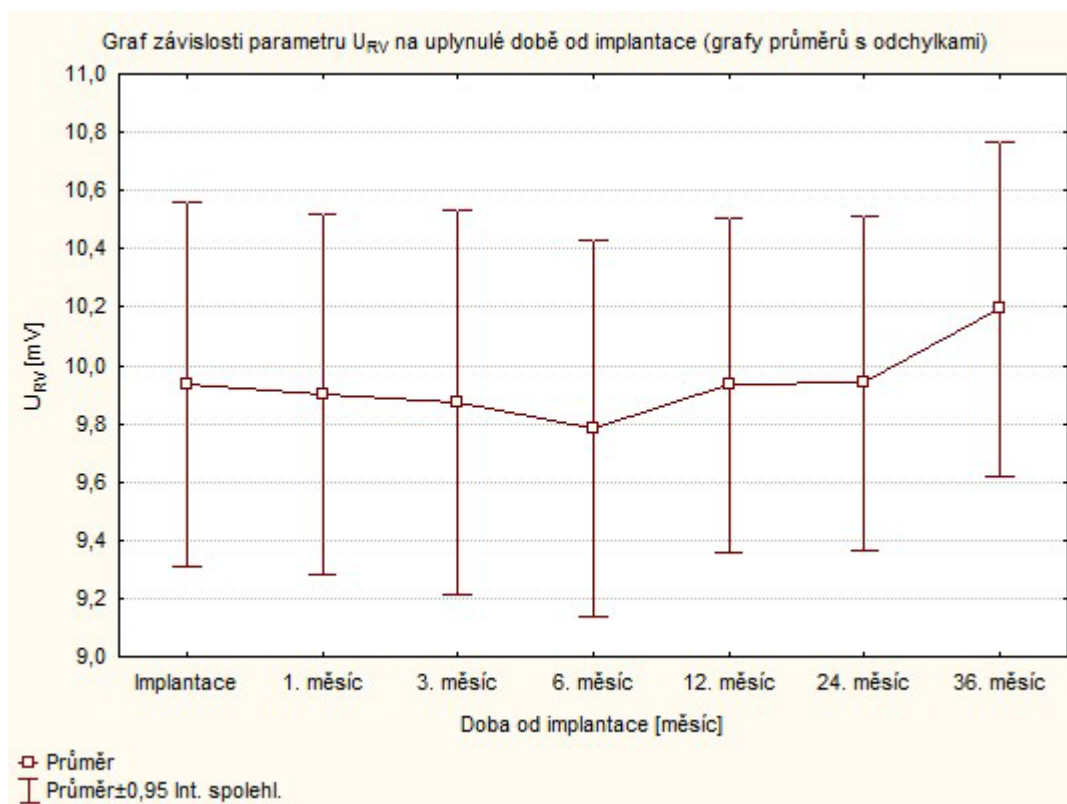
Parametr U_{RV} [mV]	Počet platných	Kolmogorov - Smirnov (K-S) test		χ^2 test			
		d	Kritická hodnota	χ^2	Stupně volnosti (upravené)	Kritická hodnota $\alpha=0,05$ (tabulková)	p
<i>Implantace</i>	70	0,2701	0,1623	134,1260	6	12,5930	0,0000
<i>1. měsíc</i>	68	0,2350	0,1647	120,4420	6	12,5930	0,0000
<i>3. měsíc</i>	62	0,2431	0,1725	112,0541	5	11,0710	0,0000
<i>6. měsíc</i>	62	0,2207	0,1725	87,2389	5	11,0710	0,0000
<i>12. měsíc</i>	71	0,2261	0,1612	105,9130	8	15,5050	0,0000
<i>24. měsíc</i>	74	0,2029	0,1579	99,7274	8	15,5050	0,0000
<i>36. měsíc</i>	59	0,2059	0,1768	72,2455	5	11,0710	0,0000

Tabulka 10 - Základní popisné statistiky parametru U_{RV}

Parametr U_{RV} [mV]	n	M	Me	Mo	Min	Max	R	s^2	s
<i>Implantace</i>	70	9,93	11,40	12,00 (34x)	3,70	12,00	8,30	6,90	2,63
<i>1. měsíc</i>	68	9,90	11,35	12,00 (29x)	4,10	12,00	7,90	6,56	2,56
<i>3. měsíc</i>	62	9,87	11,46	12,00 (23x)	3,84	12,00	8,16	6,74	2,60
<i>6. měsíc</i>	62	9,79	10,65	12,00 (20x)	3,86	12,00	8,14	6,49	2,55
<i>12. měsíc</i>	71	9,93	10,77	12,00 (23x)	3,75	12,00	8,25	5,90	2,43
<i>24. měsíc</i>	74	9,94	10,76	12,00 (21x)	3,80	12,00	8,20	6,14	2,48
<i>36. měsíc</i>	59	10,19	11,10	12,00 (15x)	3,83	12,00	8,17	4,84	2,20

Tabulka 11 - Wilcoxonův test pro dva závislé výběry (parametr U_{RV})

Parametr U_{RV} [mV]	Počet platných	T	Z	p - hodnota
<i>Implantace & 1. měsíc</i>	27	183,5	0,1321	0,8949
<i>Implantace & 3. měsíc</i>	31	221	0,5291	0,5967
<i>Implantace & 6. měsíc</i>	40	399	0,1479	0,8825
<i>Implantace & 12. měsíc</i>	44	462	0,3851	0,7002
<i>Implantace & 24. měsíc</i>	49	569	0,4327	0,6652
<i>Implantace & 36. měsíc</i>	41	383	0,6155	0,5382



Obrázek 10 - Graf závislosti U_{RV} na uplynulé době od implantace

Z výsledků statistického zpracování pro parametr U_{RV} je zřejmé, že tato veličina byla silně ovlivněna limitem detekce měřicího systému. Z testů normality vyplývá, že výsledné testovací statistiky d a χ^2 mají mnohem vyšší hodnoty než příslušné kritické meze. Nulová hypotéza byla postavena stejně jako v případě parametru Z_{RV} a tudíž lze říci, že na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zkoumaná data podporují zamítnutí nulové hypotézy H_0 a potvrzují hypotézu alternativní (H_1). Parametr U_{RV} tedy nemá v žádném časovém úseku normální rozdělení. Tento fakt byl potvrzen i v rámci popisných statistik, kde byla zaznamenána vysoká četnost modu, který se rovnal limitu detekce pro daný měřicí systém. Z důvodu absence normálního rozdělení dat, bylo nutné provést neparametrický Wilcoxonův test pro dva závislé výběry. Tento test s nulovou hypotézou $H_0: \Delta = 0$ (není rozdíl mezi měřeními) a alternativní hypotézou $H_1: \Delta \neq 0$ (je rozdíl mezi měřeními) potvrdil na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, že neexistuje dostatek informací k zamítnutí H_0 a tudíž lze tuto hypotézu potvrdit. Grafické znázornění parametru U_{RV} v závislosti na uplynulé době od implantace udává maximální rozdíl mezi průměry daných časových skupin jen 0,3 V, a proto lze říci, že parametr U_{RV} se v čase významně statisticky neměnil.

3.4.3 Statistická analýza – parametr Z_{RA} (impedance pravé síně)

Tabulka 12 - Testy normality pro parametr Z_{RA}

Parametr Z_{RA} [Ω]	Počet platných	Kolmogorov - Smirnov (K-S) test		χ^2 test			
		d	Kritická hodnota	χ^2	Stupně volnosti (upravené)	Kritická hodnota $\alpha=0,05$ (tabulková)	p
<i>Implantace</i>	50	0,1377	0,1921	11,3424	3	7,8153	0,0100
<i>1. měsíc</i>	48	0,1398	0,1960	11,5227	4	9,4884	0,0213
<i>3. měsíc</i>	43	0,1715	0,2071	8,1029	2	5,9918	0,0174
<i>6. měsíc</i>	41	0,1603	0,2121	8,6069	2	5,9918	0,0135
<i>12. měsíc</i>	47	0,1973	0,1981	23,6431	3	7,8153	0,0000
<i>24. měsíc</i>	48	0,2097	0,1960	30,3231	3	7,8153	0,0000
<i>36. měsíc</i>	37	0,2115	0,2233	11,8544	2	5,9918	0,0027

Tabulka 13 - Základní popisné statistiky parametru Z_{RA}

Parametr Z_{RA} [Ω]	n	M	Me	Mo	Min	Max	R	s^2	s
<i>Implantace</i>	50	508,50	490,00	520,00 (4x)	355,00	670,00	315,00	7073,72	84,11
<i>1. měsíc</i>	48	495,42	475,00	Vícenás. (2x)	358,00	675,00	317,00	5133,01	71,65
<i>3. měsíc</i>	43	494,07	473,33	Vícenás. (1x)	401,88	692,00	290,13	5097,82	71,40
<i>6. měsíc</i>	41	490,16	475,56	Vícenás. (1x)	252,50	687,78	435,28	6404,73	80,03
<i>12. měsíc</i>	47	496,51	468,67	Vícenás. (1x)	238,53	922,22	683,69	10474,85	102,35
<i>24. měsíc</i>	48	494,20	468,36	Vícenás. (1x)	223,55	730,00	506,45	9302,06	96,45
<i>36. měsíc</i>	37	489,63	463,67	Vícenás. (1x)	392,44	752,67	360,23	7156,76	84,60

Tabulka 14 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{RA})

Parametr Z_{RA} [Ω]	M	S	n	Rozdíl	S rozdílu	t	sv	p
<i>Implantace</i>	510,31	84,63						
1. měsíc	495,31	71,69	48	15,00	44,74	2,32	47,00	0,0246
<i>Implantace</i>	502,91	82,96						
3. měsíc	494,07	71,40	43	8,84	57,68	1,00	42,00	0,3208
<i>Implantace</i>	506,22	84,40						
6. měsíc	490,16	80,03	41	16,06	76,25	1,35	40,00	0,1852
<i>Implantace</i>	505,43	83,24						
12. měsíc	496,51	102,35	47	8,92	103,95	0,59	46,00	0,5593
<i>Implantace</i>	508,33	83,48						
24. měsíc	494,20	96,45	48	14,13	95,58	1,02	47,00	0,3110
<i>Implantace</i>	507,16	77,42						
36. měsíc	489,63	84,60	37	17,54	75,94	1,40	36,00	0,1687

Tabulka 15 - Fischer LSD test - ANOVA (parametr Z_{RA})

Počet čtverců: 7 256,5

Počet stupňů volnosti: 307

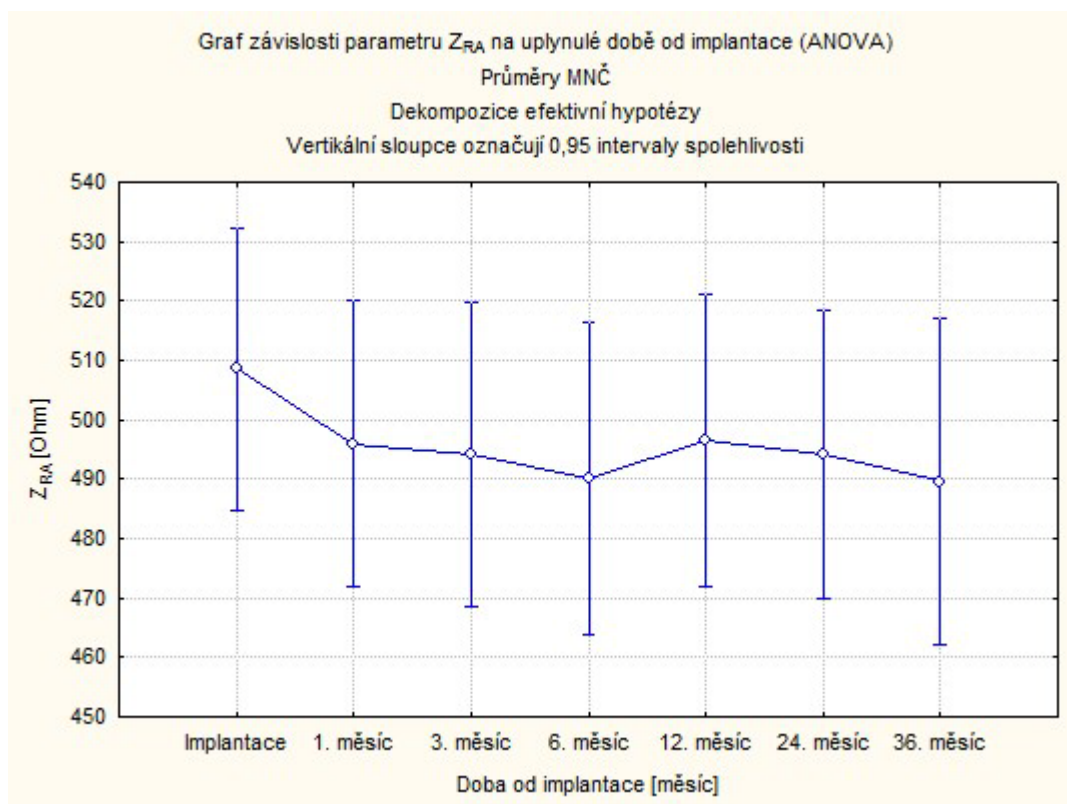
Parametr Z_{RA} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 508,50	{2} 495,94	{3} 494,07	{4} 490,16	{5} 496,51	{6} 494,20	{7} 489,63
{1}	<i>Implantace</i>		0,4661	0,4160	0,3078	0,4888	0,4069	0,3077
{2}	1. měsíc	0,4661		0,9169	0,7502	0,9740	0,9207	0,7351
{3}	3. měsíc	0,4160	0,9169		0,8338	0,8923	0,9940	0,8162
{4}	6. měsíc	0,3078	0,7502	0,8338		0,7278	0,8237	0,9778
{5}	12. měsíc	0,4888	0,9740	0,8923	0,7278		0,8953	0,7135
{6}	24. měsíc	0,4069	0,9207	0,9940	0,8237	0,8953		0,8061
{7}	36. měsíc	0,3077	0,7351	0,8162	0,9778	0,7135	0,8061	

Tabulka 16 - Tukey HSD test - ANOVA (parametr Z_{RA})

Počet čtverců: 7 256,5

Počet stupňů volnosti: 307

Parametr Z_{RA} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 508,50	{2} 495,94	{3} 494,07	{4} 490,16	{5} 496,51	{6} 494,20	{7} 489,63
{1}	<i>Implantace</i>		0,9908	0,9836	0,9492	0,9930	0,9818	0,9492
{2}	1. měsíc	0,9908		1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999
{3}	3. měsíc	0,9836	1,0000		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
{4}	6. měsíc	0,9492	0,9999	1,0000		0,9999	1,0000	1,0000
{5}	12. měsíc	0,9930	1,0000	1,0000	0,9999		1,0000	0,9998
{6}	24. měsíc	0,9818	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000		1,0000
{7}	36. měsíc	0,9492	0,9999	1,0000	1,0000	0,9998	1,0000	



Obrázek 11 - Graf závislosti Z_{RA} na uplynulé době od implantace

Pro správné zhodnocení výsledků statistické analýzy parametru Z_{RA} bylo nejdůležitějším faktem správné rozhodnutí při testování normality. Opět byl proveden Kolmogorovův – Smirnovův test normality a χ^2 test dobré shody. Nulová i alternativní hypotéza byla postavena stejně jako v předchozích dvou případech a sice $H_0: F(x) = F_{normální}(x)$ proti $H_1: F(x) \neq F_{normální}(x)$. Při použití stejných dat nutných pro výpočet normality se však výsledky jednotlivých testů lišily. Zatímco χ^2 test dobré shody zamítl nulovou hypotézu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, Kolmogorovův – Smirnovův test normality zamítl nulovou hypotézu na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ pouze pro časový úsek 24. měsíce po implantaci. Jelikož K – S test má všeobecně větší sílu testu než test χ^2 , lze jeho výsledky považovat za statisticky silnější a tudíž relevantnější. Vzhledem k malému rozdílu mezi testovou statistikou d a kritickou hodnotou pro výsledek 24. měsíce (s přihlédnutím k velikosti počtu měření), lze tento časový úsek považovat za data s normálním rozdělením, aniž by další testování bylo zatíženo závažnější chybou. Parametr Z_{RA} lze tedy považovat za data s normálním rozdělením. Navazujícím krokem bylo provedení t - testu s testováním všech časových úseků vůči hodnotám při implantaci. Nulová hypotéza opět počítala se shodou průměru v rámci testovaných skupin vůči hodnotám při implantaci, a proto byla nulová hypotéza zamítnuta na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ pouze pro časový úsek 1. měsíce. V ostatních případech nebyl dostatek důkazů k zamítnutí H_0 . Při výpočtu ANOVA byla zamítnuta globální hypotéza o nulovém rozdílu mezi kterýmikoli skupinami a tudíž byl proveden Fisherův LSD i Tukeyův HSD test. Ani jeden test však neposkytl na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ dostatek důkazů k zamítnutí H_0 a tudíž lze říci, že mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl. Grafické znázornění však potvrdilo výsledek t - testu, ze kterého je jasně patrné, že parametr Z_{RA} se mění do 1. měsíce po implantaci.

3.4.4 Statistická analýza – parametr U_{RA} (vlastní napětí myokardu v pravé síni)

Tabulka 17 - Testy normality pro parametr U_{RA}

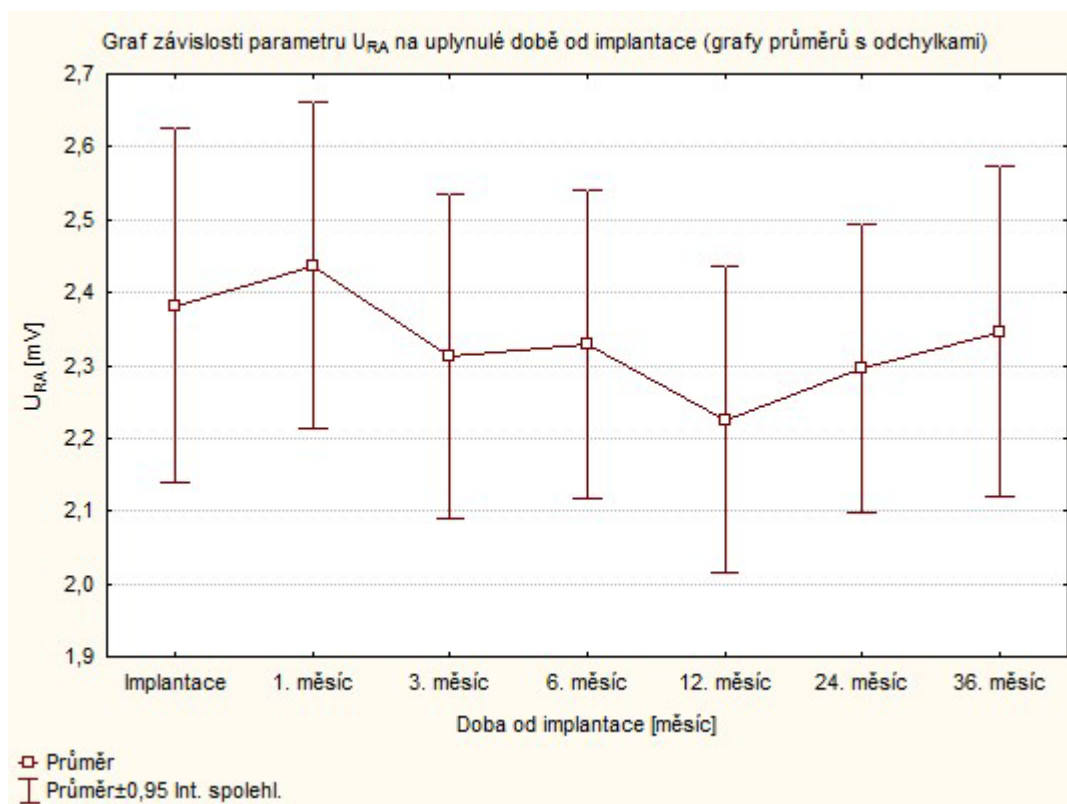
Parametr U_{RA} [mV]	Počet platných	Kolmogorov - Smirnov (K-S) test		χ^2 test			
		d	Kritická hodnota	χ^2	Stupně volnosti (upravené)	Kritická hodnota $\alpha=0,05$ (tabulková)	p
<i>Implantace</i>	49	0,2810	0,1940	65,4720	3	7,8153	0,0000
<i>1. měsíc</i>	48	0,2475	0,1960	56,5528	3	7,8153	0,0000
<i>3. měsíc</i>	43	0,1713	0,2071	4,7504	2	5,9918	0,0930
<i>6. měsíc</i>	41	0,1576	0,2121	4,0693	2	5,9918	0,1307
<i>12. měsíc</i>	47	0,1393	0,1981	5,6333	3	7,8153	0,1309
<i>24. měsíc</i>	48	0,1561	0,1960	39,1434	4	9,4884	0,0000
<i>36. měsíc</i>	37	0,2145	0,2233	8,8135	2	5,9918	0,0122

Tabulka 18 - Základní popisné statistiky parametru U_{RA}

Parametr U_{RA} [mV]	n	M	Me	Mo	Min	Max	R	s^2	s
<i>Implantace</i>	49	2,38	3,00	3,00 (25x)	0,50	3,00	2,50	0,72	0,85
<i>1. měsíc</i>	48	2,44	2,93	3,00 (22x)	0,60	3,00	2,40	0,59	0,77
<i>3. měsíc</i>	43	2,31	2,43	3,00 (13x)	0,60	3,00	2,40	0,52	0,72
<i>6. měsíc</i>	41	2,33	2,48	3,00 (11x)	0,60	3,00	2,40	0,45	0,67
<i>12. měsíc</i>	47	2,23	2,32	3,00 (10x)	0,65	3,00	2,35	0,51	0,71
<i>24. měsíc</i>	48	2,30	2,52	3,00 (9x)	0,82	3,00	2,18	0,47	0,68
<i>36. měsíc</i>	37	2,35	2,64	3,00 (7x)	0,79	3,00	2,21	0,46	0,68

Tabulka 19 - Wilcoxonův test pro dva závislé výběry (parametr U_{RA})

Parametr U_{RA} [mV]	Počet platných	T	Z	p - hodnota
<i>Implantace & 1. měsíc</i>	15	46,5	0,7667	0,4432
<i>Implantace & 3. měsíc</i>	23	127,5	0,3194	0,7495
<i>Implantace & 6. měsíc</i>	28	176	0,6148	0,5387
<i>Implantace & 12. měsíc</i>	35	262	0,8681	0,3853
<i>Implantace & 24. měsíc</i>	38	293	1,1239	0,2610
<i>Implantace & 36. měsíc</i>	29	181	0,7892	0,4300



Obrázek 12 - Graf závislosti U_{RA} na uplynulé době od implantace

Statistické zpracování parametru U_{RA} disponovalo stejným problémem jako parametr U_{RV} . Tento fakt je zřejmý z popisných charakteristik, kde se opět vyskytoval četný modus rovnající se limitu detekce měřicího systému. Z tohoto důvodu bylo nutné správně vyhodnotit testy normality. Při bližším zhodnocení výsledků méně statisticky silnějšího χ^2 testu, lze na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítnout nulovou hypotézu pouze pro intervaly implantace, 1., 24. a 36. měsíce. Ostatní zkoumané časové úseky podaly dostatek informací k potvrzení H_0 . Obdobně na tom byl i K-S test, avšak s tím rozdílem, že u tohoto testu byla zamítnuta H_0 pouze pro časové úseky implantace a 1. měsíce. Výsledky obou testů však nepodaly dostatečné množství informací k tomu, aby bylo možné striktně určit, zda parametr U_{RA} má normální rozdělení dat či nikoli. Z tohoto důvodu byla provedena transformace dat dle výpočtu:

$$\log((10000 \cdot M_{i,j}) + 1), \quad (15)$$

kde $M_{i,j}$ vyjadřuje průměr od pacienta i v daném časovém úseku j . Transformace dat však také neposkytla jasné určení normality daného souboru, jelikož výsledky testů normality pro data před transformací a po transformaci se lišily jen nepatrně. Z tohoto důvodu byl zvolen neparametrický postup statistického hodnocení využívající originální data před transformací. Z výsledků Wilcoxonova testu pro dva závislé výběry je patrné, že na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ není dostatek informací k zamítnutí nulové hypotézy $H_0: \Delta=0$ (diference mezi jednotlivými měřeními je nulová) a tudíž lze tuto hypotézu potvrdit pro všechny časové úseky. Grafické vyjádření parametru U_{RA} v závislosti na uplynulé době od implantace má kolísavou tendenci, kde největší maximální rozdíl mezi jednotlivými průměry dosahuje hodnoty 0,2 V. Z tohoto důvodu lze označit parametr U_{RA} za statisticky neměnný v závislosti na době uplynulé od implantace.

3.4.5 Statistická analýza – parametr Z_{LV} (impedance levé komory)

Tabulka 20 - Testy normality pro parametr Z_{LV}

Parametr Z_{LV} [Ω]	Počet platných	Kolmogorov - Smirnov (K-S) test		χ^2 test			
		d	Kritická hodnota	χ^2	Stupně volnosti (upravené)	Kritická hodnota $\alpha=0,05$ (tabulková)	p
<i>Implantace</i>	16	0,1526	0,3395	-	0	-	-
<i>1. měsíc</i>	15	0,1686	0,3506	-	0	-	-
<i>3. měsíc</i>	16	0,1589	0,3395	-	0	-	-
<i>6. měsíc</i>	14	0,1444	0,3629	-	0	-	-
<i>12. měsíc</i>	16	0,1605	0,3395	-	0	-	-
<i>24. měsíc</i>	15	0,1768	0,3506	-	0	-	-
<i>36. měsíc</i>	10	0,1866	0,4294	-	0	-	-

Tabulka 21 - Základní popisné statistiky parametru Z_{LV}

Parametr Z_{LV} [Ω]	n	M	Me	Mo	Min	Max	R	s^2	s
<i>Implantace</i>	16	730,94	690,00	Vícenás. (2x)	365,00	1075,00	710,00	32304,06	179,73
<i>1. měsíc</i>	15	720,67	687,50	Vícenás. (1x)	375,00	963,33	588,33	20342,68	142,63
<i>3. měsíc</i>	16	754,02	745,42	Vícenás. (1x)	396,25	930,00	533,75	18370,27	135,54
<i>6. měsíc</i>	14	782,77	800,88	Vícenás. (1x)	405,91	967,92	562,01	21593,61	146,95
<i>12. měsíc</i>	16	784,78	795,83	Vícenás. (1x)	407,89	966,32	558,42	18668,26	136,63
<i>24. měsíc</i>	15	793,01	802,22	Vícenás. (1x)	409,70	985,00	575,30	21798,72	147,64
<i>36. měsíc</i>	10	780,86	796,12	Vícenás. (1x)	411,41	988,67	577,26	30058,83	173,37

Tabulka 22 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{LV})

Parametr Z_{LV} [Ω]	M	s	n	Rozdíl	s rozdílu	t	sv	p
<i>Implantace</i>	727,00	185,33						
<i>1. měsíc</i>	720,67	142,63	15	6,33	62,65	0,39	14,00	0,7013
<i>Implantace</i>	730,94	179,73						
<i>3. měsíc</i>	754,02	135,54	16	-23,08	93,30	-0,99	15,00	0,3381
<i>Implantace</i>	736,79	189,72						
<i>6. měsíc</i>	782,77	146,95	14	-45,99	102,59	-1,68	13,00	0,1173
<i>Implantace</i>	730,94	179,73						
<i>12. měsíc</i>	784,78	136,63	16	-53,84	103,83	-2,07	15,00	0,0557
<i>Implantace</i>	738,33	183,50						
<i>24. měsíc</i>	793,01	147,64	15	-54,68	92,76	-2,28	14,00	0,0386
<i>Implantace</i>	720,50	216,17						
<i>36. měsíc</i>	780,86	173,37	10	-60,36	108,53	-1,76	9,00	0,1125

Tabulka 23 - Fischer LSD test – ANOVA (parametr Z_{LV})

Počet čtverců: 22 962

Počet stupňů volnosti: 95

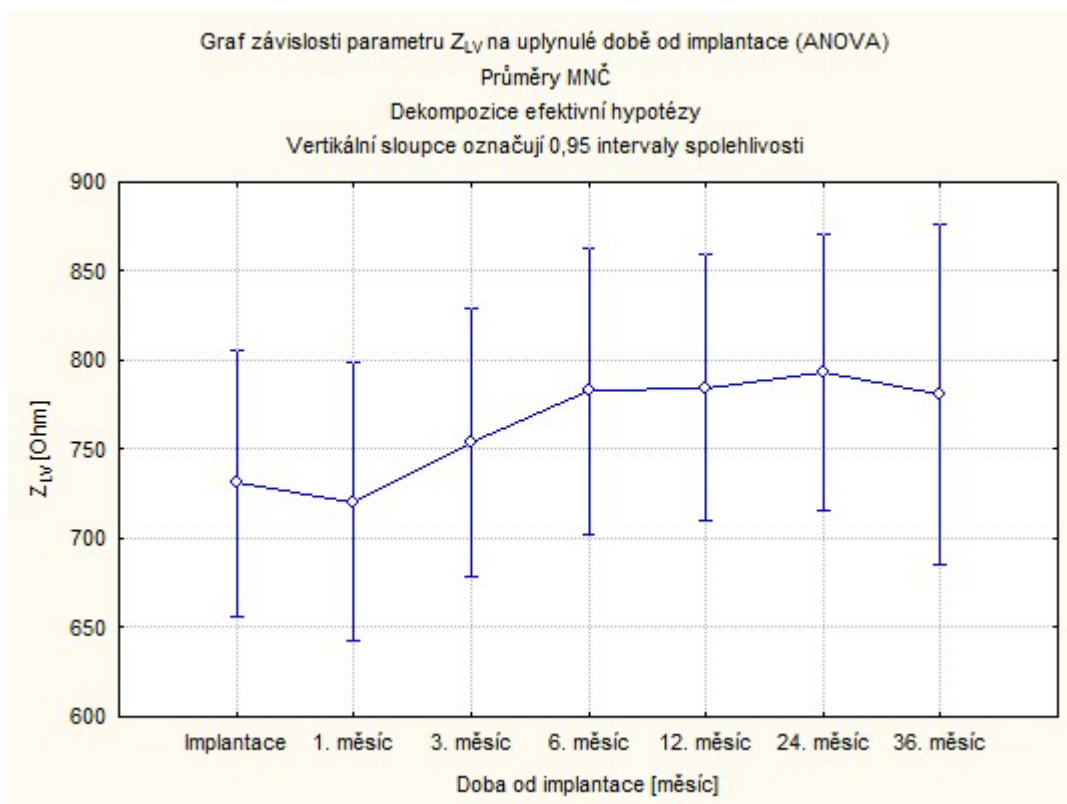
Parametr Z_{LV} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 730,94	{2} 720,67	{3} 754,02	{4} 782,77	{5} 784,78	{6} 793,01	{7} 780,86
{1}	<i>Implantace</i>		0,8508	0,6676	0,3523	0,3174	0,2572	0,4158
{2}	<i>1. měsíc</i>	0,8508		0,5417	0,2728	0,2420	0,1942	0,3330
{3}	<i>3. měsíc</i>	0,6676	0,5417		0,6053	0,5672	0,4758	0,6614
{4}	<i>6. měsíc</i>	0,3523	0,2728	0,6053		0,9712	0,8562	0,9757
{5}	<i>12. měsíc</i>	0,3174	0,2420	0,5672	0,9712		0,8802	0,9489
{6}	<i>24. měsíc</i>	0,2572	0,1942	0,4758	0,8562	0,8802		0,8447
{7}	<i>36. měsíc</i>	0,4158	0,3330	0,6614	0,9757	0,9489	0,8447	

Tabulka 24 - Tukey HSD test – ANOVA (parametr Z_{LV})

Počet čtverců: 22 962

Počet stupňů volnosti: 95

Parametr Z_{LV} [Ω]	Doba od implantace [měsíc]	{1} 730,94	{2} 720,67	{3} 754,02	{4} 782,77	{5} 784,78	{6} 793,01	{7} 780,86
{1}	<i>Implantace</i>		1,0000	0,9995	0,9660	0,9517	0,9141	0,9827
{2}	<i>1. měsíc</i>	1,0000		0,9963	0,9258	0,9010	0,8469	0,9587
{3}	<i>3. měsíc</i>	0,9995	0,9963		0,9986	0,9974	0,9914	0,9995
{4}	<i>6. měsíc</i>	0,9660	0,9258	0,9986		1,0000	1,0000	1,0000
{5}	<i>12. měsíc</i>	0,9517	0,9010	0,9974	1,0000		1,0000	1,0000
{6}	<i>24. měsíc</i>	0,9141	0,8469	0,9914	1,0000	1,0000		1,0000
{7}	<i>36. měsíc</i>	0,9827	0,9587	0,9995	1,0000	1,0000	1,0000	



Obrázek 13 - Graf závislosti Z_{LV} na uplynulé době od implantace

Posledním statisticky zkoumaným parametrem byla impedance levé komory, tedy parametr Z_{LV} . Tento parametr měl ze všech zkoumaných veličin nejmenší počet n , což se projevilo i v testování normality, kde nebylo možné vytvořit χ^2 test, ale pouze Kolmogorovův-Smirnovův test. Stejně jako všechny hodnoty impedance, měl i parametr Z_{LV} normální rozdělení dat, což vyplývá ze závěru K-S testu, kdy je možné potvrdit nulovou hypotézu H_0 na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ pro všechny časové úseky. Použití t - testu, opět s nulovou hypotézou o rovnosti průměru mezi měřeními, odhalilo zamítnutí nulové hypotézy na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ pouze pro 24. měsíc. Následné výpočty analýzy rozptylu, tedy Fisherův LSD a Tukeyův HSD test, nedodaly dostatek důkazu k zamítnutí nulové hypotézy H_0 pro rovnost průměru mezi všemi skupinami, a tudíž lze tuto hypotézu potvrdit. Grafické znázornění parametru Z_{LV} v závislosti na čase odhalilo fakt, že impedance levé komory mírně narůstá s uplynulou dobou od implantace. Maximální hodnota v tomto grafickém znázornění odpovídá časovému intervalu, jenž byl zmíněn i v souvislosti s výsledkem t - testu, tedy časovému úseku 24 měsíců po implantaci. Lze tedy říci, že parametr Z_{LV} má z hlediska statistické analýzy tendenci růst a to od hodnoty implantace až do 24. měsíce.

Pro úplnost statistické analýzy byly provedeny i vzájemné korelace mezi parametry, u kterých byla očekávána jistá provázanost. Jednalo se o parametry Z_{RV} vs. U_{RV} a Z_{RA} vs. U_{RA} . Hodnoty výsledných korelačních koeficientů však neukázaly žádnou spojitost mezi výše zmíněnými parametry (Z_{RV} vs. U_{RV} $r = 0,1298$; Z_{RA} vs. U_{RA} $r = -0,0367$). Tento fakt byl způsoben limitem detekce pro hodnoty vlastního napětí myokardu. I po zavedení selektivní podmínky, která odstranila limitní hodnoty, však korelace neukázaly žádnou podstatnou shodu, která by byla statisticky signifikantní (Z_{RV} vs. U_{RV} $r = 0,1806$; Z_{RA} vs. U_{RA} $r = -0,1765$). Lze tedy říci, že parametry impedance a vlastního napětí myokardu nejsou vzájemně statisticky provázány.

4. Zhodnocení dosažených výsledků

Hlavním cílem a úkolem této práce bylo sledovat časový vývoj technických parametrů elektrod od implantace až do 36. měsíce po zavedení stimulatoru. Celkově byla vyhodnocena data 79 pacientů s implantovaným ICD přístrojem. Pro zpracování metodami statistické analýzy bylo z dostupných dat vybráno pět důležitých parametrů: Z_{RV} [Ω], Z_{RA} [Ω], Z_{LV} [Ω], U_{RV} [mV], U_{RA} [mV].

Volba zkoumaných parametrů byla koncipována s ohledem na užitečnost informace, kterou daný parametr reprezentuje. Nejdůležitějšími informacemi, vyhodnocovanými při kardiostimulaci, jsou stav přístroje a fyziologický či nefyziologický stav vlastního stimulovaného myokardu. Parametry impedance (Z_{RV} , Z_{RA} , Z_{LV}) jsou proto důležitým indikátorem stavu elektrodového systému a jsou jedním ze základních sledovaných kritérií pro hodnocení mechanické a elektrické funkčnosti elektrodového vedení. Pro správný předpoklad poruchy je dobré znát jejich chování a předpokládané charakteristiky v závislosti na čase. Neméně důležitým faktem, který se promítá do hodnoty impedance měřené na styku elektroda – tkáň, je i chování a struktura tkáně kolem hrotu stimulační elektrody. Větší difference mezi naměřenými hodnotami impedance mohou také indikovat technickou závadu celého stimulačního setu, například špatné uchycení elektrody. Druhou skupinou zkoumaných veličin jsou vlastní napětí komorového a síňového myokardu (U_{RV} , U_{RA}). Tyto parametry jsou důležité především ke správnému nastavení stimulace. Časové závislosti těchto veličin hrají důležitou roli při nastavení citlivosti přístroje pro snímání EKG, kterou je řízena veškerá stimulace a potažmo i celý stimulační přístroj. Z těchto důvodů byla celá tato práce založena na statistickém zpracování dat a koncipována tak, aby byl nalezen jistý modelový vývoj výše uvedených parametrů v čase, který by objasnil důsledek dějů odehrávajících se při styku hrotu elektrody s tkání.

Pro objasnění a zhodnocení dosažených statistických výsledků pomocí technických a fyziologických poznatků je nutné brát v potaz především výstupy z testů hypotéz a z grafického znázornění analýzy rozptylu. Právě toto grafické vyjádření podává nejúplnější výsledky a konzistentní obraz o dané časové variabilitě každého parametru. Při bližším pohledu na jednotlivé veličiny je z použitých testů a grafu jasně patrné, že parametr Z_{RV} významně klesá od implantace až do šestého měsíce po implantaci, kdy se vývoj této veličiny ustálí. Tento fakt je způsoben změnou struktury srdeční tkáně v místě implantace elektrody. Srdeční svalovina je složena z buněk, které nejsou schopny při poranění plnohodnotně regenerovat, ale pouze reparovat. Reparace je méně hodnotná náhrada funkční tkáně za tkáň fibrózního typu, jež se utvoří jako následek po invazivním narušení stěny myokardu. Fibrózní tkáň má všeobecně vyšší impedanci a stálost jejích elektrických vlastností záleží na rychlosti potlačení reparačního zánětu (uvolnění steroidu z hrotu elektrody) a na mohutnosti poraněné stěny myokardu (umístění elektrody).

Stejný případ nastává i pro parametr Z_{RA} , kde ze statistických závěrů jasně vyplývá, že tato veličina se mění pouze do prvního měsíce od implantace a dále již zůstává neměnná. Rozdílná doba nutná pro časové ustálení hodnot parametrů Z_{RV} a Z_{RA} je dána tím, že elektroda v pravé síni je umístěna do svaloviny, jež je znatelně tenčí než svalovina v pravé komoře. Z tohoto důvodu probíhá hojení zánětlivých reakcí podstatně rychleji a stálost parametru lze pozorovat již po tak krátkém časovém úseku.

Zcela odlišný výsledek však poskytl parametr Z_{LV} , jenž při statistickém testování zaznamenal odlišnost pouze v intervalu <implantace, 24 měsíců po implantaci>. Grafické vyjádření tohoto parametru však vykazovalo růst impedance do šestého měsíce po implantaci a od tohoto okamžiku se již časový průběh parametru výrazně neměnil. Tento trend je tedy přesně opačný, než je tomu u impedance pravé komory. Důvodem této variability parametru Z_{LV} je zcela odlišný přístup, jakým je umístěna stimulační elektroda. Epikardiální a endovazální způsob umístění elektrody v koronárním sinu nad levou komorou způsobuje anomálie a odlišnosti od ostatních typů měření a stimulace. Z důvodu pasivní fixace elektrody v krevním řečišti dochází k její migraci a ke špatnému dotyku se stěnou koronárního řečiště, což zhoršuje vlastní stimulaci. Elektroda dále migruje do užší části cévy a může způsobit ucpání lokální části koronárního řečiště. Tento fakt neohrožuje pacienta na životě, avšak podporuje městnání krve a tvorbu trombu, jež se utvoří kolem hrotu elektrody, a který se později mění v nekrotickou a elektricky hůře vodivou tkáň se stejnými vlastnostmi jako má fibrózní tkanivo, [13].

Statistická analýza parametrů napětí v pravé komoře a v pravé síni již nedisponovala tak jasnými výsledky, jako tomu bylo u parametrů impedance. Základním problémem analýzy byl limit detekce vlastního stimulačního přístroje, který nebyl schopen měřit napětí vyšší, než určitá nastavená mez ($U_{RV} > 12\text{mV}$, $U_{RA} > 3\text{mV}$). Z tohoto důvodu bylo statistické zpracování odlišné, než v případě parametrů impedance. I přesto však hodnoty napětí nevykazovaly žádné signifikantní změny v rámci daných intervalů. Tento fakt lze odůvodnit tím, že hodnota napětí vlastního myokardu je silně individuální veličina, která je závislá na mnoha faktorech: umístění elektrody vůči dipólu šíření akčního napětí, psychické rozpoložení pacienta, konstituce pacienta a v neposlední řadě také medikace, která je nezbytnou součástí léčby při kardiologických obtížích.

Jednou z možných příčin variability parametrů U_{RV} a U_{RA} může být špatné umístění elektrody vůči dipólu srdce. Při špatném zapojení tak lze naměřit zcela odlišné hodnoty napětí, než je srdce schopno reálně generovat. Pokud je například elektroda umístěna kolmo na směr šíření dipólu vlastní srdeční akce, rozdílový zesilovač zachytí signál ve stejnou dobu jak na katodě, tak i na anodě a zesílí pouze nepatrný signálový rozdíl. Tímto způsobem poté zkreslí výslednou hodnotu napětí. Tento jev nastává především při umístění elektrody do srdečního septa. Pokud je však elektroda umístěna do hrotu pravé komory (případně ouška pravé síně), směr šíření dipólu elektrické aktivity je přímo orientován na měřící koncovku elektrody. Signál vlastní srdeční akce tak přichází nejprve na katodu a poté až na anodu a rozdílový zesilovací člen tak správně vyhodnotí hodnotu akčního napětí. Neméně závažným problémem a rušivým vlivem mohou být tzv. „proudy z poranění“, které trvají již od 3 s po implantaci do zhruba 20 minut po zákroku. Derivační člen tak v každém časovém okamžiku udává odlišnou hodnotu napětí a při nesprávném nastavení citlivosti snímání pro pozdější řízení stimulace může být ohrožen i zdravotní stav pacienta, [13], [15]. Z tohoto důvodu je velmi důležité v jaké fázi po implantaci se měří počáteční hodnota U_{RV} a U_{RA} . Také různé podání medikamentózní léčby a odlišné psychické stavy v průběhu používání kardiostimulátoru zkreslují hodnoty napětí takovým způsobem, který je nežádoucí pro kvalitní statistickou analýzu. Z tohoto důvodu tak nelze určit jednoznačný závěr a objasnění dějů, které probíhají na myokardu v době, kdy má pacient implantován přístroj. Tento problém je však natolik komplikovanou záležitostí, že překračuje rámec této práce a bylo by nutné jej podrobit dalšímu zkoumání a vyšetření. Základním pilířem řešení by byla úprava vyhodnocovacího algoritmu a detekčního prahu pro snímání a měření hodnot napětí vlastní srdeční akce.

Tato bakalářská práce by měla být přínosem hlavně v oblasti pochopení základního principu kardiostimulace, jejího technického řešení a v neposlední řadě také v oblasti zpracování naměřených dat, která jsou pro správnou a efektivní kardiostimulaci velmi důležitá. Statistické výstupy a grafické znázornění časových závislostí vybraných parametrů na čase lze použít jako základní modelový soubor pro hodnocení technického stavu elektrodového systému a ke správnému určení fyziologických dějů, které probíhají v tak složitém orgánu, kterým srdce bezesporu je.

Práce splnila v celém rozsahu požadované zadání.

5. Použitá literatura

- [1] ASCHERMANN, M. a kolektiv: *Kardiologie*. 1. vydání.: GALÉN, 2004. 753 s. ISBN 80-7262-290-0
- [2] BEDÁŇOVÁ, I., VEČEREK, V.: *Základy statistiky*. Skripta VFU BRNO, 2007.
- [3] GANONG, W. F.: *Přehled lékařské fyziologie*. [s. l.] : GALÉN, 2005. 890 s. Editor překladu: prof. MUDr. Jan Herget, DrSc., ISBN 80-7262-311-7.
- [4] HENDL, J.: *Přehled statistických metod zpracování dat: analýza a metaanalýza dat*. 2. vydání.: PORTÁL, 2006. 583 s. ISBN 80-7367-123-9
- [5] HUBÁLEK J.: *Úvod do senzorové techniky* [online]. [cit. 2010-04-06]. Dostupný z WWW: https://www.vutbr.cz/www_base/priloha.php?dpid=25360
- [6] KOLÁŘ, R.: *Elektrody pro snímání biologických signálů* [online]. [cit. 2010-04-05]. Dostupný z WWW: https://www.vutbr.cz/elearning/file.php/86116/prednasky/T2_elektrody.pdf
- [7] KULÍK, J.: *Elektromagnetická interference kardiostimulátorů*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2008. 61s. Vedoucí práce: Ing. Marie Havlíková, Ph.D.
- [8] LASOTA, M.: *Implantabilní kardiostimulátory, defibrilátory a elektrody: Základy a použité technologie*. (přednáška) Brno: VUT Brno, FEKT UETE, 31. května 2010.
- [9] LIPOLDOVÁ J., NOVÁK M.: *Historie trvalé kardiostimulace* [online]. 31. října 2006 17:06:01 [cit. 2009-11-17]. Dostupný z WWW: http://www.kardiologickarevue.cz/pdf/kr_06_04_04.pdf
- [10] LOJKOVÁ, L.: *Kardiostimulátory a zdroje rušení*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2009. 86 s. Vedoucí práce: Ing. Marie Havlíková, Ph.D.
- [11] LUKL J.: *Pokroky v arytmologii*. 1. vydání. [s. l.]: GRADA, 1995. 216 s., ISBN 80-7169-451-7
- [12] LUKL, J.; HEINC, P.: *Moderní léčba arytmií*. 1. vydání. [s. l.]: GRADA, 2001. 212 s. ISBN 80-7169-998-5.
- [13] Podle ústního sdělení As. doc. MUDr. Miroslava Nováka, CSc. (vedoucího lékaře pracovní skupiny pro arytmie a trvalou kardiostimulaci Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno) dne 17. května 2010.
- [14] Podle ústního sdělení Ing. Jakuba Stříteckého (technika firmy CARDION s.r.o., Rybnická 136, 634 00 Brno) dne 10. dubna 2010.
- [15] Podle ústního sdělení Ing. Petra Volíka (technika firmy CARDION s.r.o., Rybnická 136, 634 00 Brno) dne 17. května 2010.

- [16] Pracovní skupina arytmií a trvalé kardiostimulace České kardiologické společnosti. *Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009* [online]. 15. září 2009 8:00:05 [cit. 2009-12-14]. Dostupný z WWW: <http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/193_2009_9_Dopoucení.pdf>.
- [17] ROZMAN, J.: *Elektronické přístroje v lékařství*. 1. vydání. [s. l.]: ACADEMIA 2006. 408 s. ISBN 80-200-1308-3.
- [18] SOUČEK, M., ŠPINAR, J., SVAČINA, P.: *Vnitřní lékařství pro stomatology*. [s. l.] : GRADA, 2005. 380 s. ISBN 80-247-1367-5.
- [19] ŠTEJFA, M.: *Kardiologie*. 3. přepracované a doplněné vydání. [s. l.] : GRADA, 2007. 722 s. ISBN 9788024713854.
- [20] Technická dokumentace a katalogy firmy CARDION s.r.o.: [online], 6. dubna 2010 13:20:09 [cit. 2010-05-12]. Dostupný z WWW: <http://www.cardion.cz>
- [21] TEJKL, J.: *Mikrosenzory a mikrosystémy v medicíně: Kardiostimulátory* [online] 4. března 2010 11:27:31 [cit. 2010-04-06]. Dostupný z WWW: <http://jaromir.tejkl.sweb.cz/kardiostim/clanek.pdf>
- [22] ZIPES, D.P.; JALIFE, J.: *Cardiac electrophysiology : From cell to bedside*. 5th edition: SAUNDERS Elsevier, 2009. 1184 s. ISBN 978-1-4160-5973-8.

6. Seznam tabulek a obrázků

Tabulka 1 - NBG kódování stimulačních režimů.....	10
Tabulka 2 - Srovnání elektrod dle typu zapojení	14
Tabulka 3 - Srovnání elektrod dle typu fixace	17
Tabulka 4 - Testy normality pro parametr Z_{RV}	29
Tabulka 5 - Základní popisné statistiky parametru Z_{RV}	29
Tabulka 6 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{RV})	30
Tabulka 7 - Fischer LSD test - ANOVA (parametr Z_{RV}).....	30
Tabulka 8 - Tukey HSD test - ANOVA (parametr Z_{RV}).....	30
Tabulka 9 - Testy normality pro parametr U_{RV}	32
Tabulka 10 - Základní popisné statistiky parametru U_{RV}	32
Tabulka 11 - Wilcoxonův test pro dva závislé výběry (parametr U_{RV})	32
Tabulka 12 - Testy normality pro parametr Z_{RA}	34
Tabulka 13 - Základní popisné statistiky parametru Z_{RA}	34
Tabulka 14 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{RA})	35
Tabulka 15 - Fischer LSD test - ANOVA (parametr Z_{RA}).....	35
Tabulka 16 - Tukey HSD test - ANOVA (parametr Z_{RA}).....	35
Tabulka 17 - Testy normality pro parametr U_{RA}	37
Tabulka 18 - Základní popisné statistiky parametru U_{RA}	37
Tabulka 19 - Wilcoxonův test pro dva závislé výběry (parametr U_{RA})	37
Tabulka 20 - Testy normality pro parametr Z_{LV}	39
Tabulka 21 - Základní popisné statistiky parametru Z_{LV}	39
Tabulka 22 - t – test pro dva závislé výběry (parametr Z_{LV}).....	40
Tabulka 23 - Fischer LSD test – ANOVA (parametr Z_{LV})	40
Tabulka 24 - Tukey HSD test – ANOVA (parametr Z_{LV})	40
 Obrázek 1 - Převodní systém srdce, akční napětí daných úseků včetně EKG křivky.....	8
Obrázek 2 - Asymetrický, bifázický stimulační impuls	12
Obrázek 3 - Defibrilační impuls s fixním sklonem sestupné hrany impulsu	12
Obrázek 4 - Defibrilační impuls s fixní šířkou.....	13
Obrázek 5 - Základní zapojení moderního kardiostimulátoru.....	14
Obrázek 6 - Schéma bipolární ICD elektrody se dvěma šokovými cívkami	15
Obrázek 7 - Technologie fraktálního potahování stimulačních elektrod	16
Obrázek 8 - Schéma návrhu statistického řešení.....	24
Obrázek 9 - Graf závislosti Z_{RV} na uplynulé době od implantace	31
Obrázek 10 - Graf závislosti U_{RV} na uplynulé době od implantace	33
Obrázek 11 - Graf závislosti Z_{RA} na uplynulé době od implantace	36
Obrázek 12 - Graf závislosti U_{RA} na uplynulé době od implantace	38
Obrázek 13 - Graf závislosti Z_{LV} na uplynulé době od implantace	41

7. Seznam příloh

Příloha 1: Originální klinická data pacienta s jednodutinovým ICD (VVIR)

[Zdroj: I. Interní klinika FN Hradec Králové]

Příloha 2: Originální klinická data pacienta s dvoudutinovým ICD (DDDR)

[Zdroj: I. Interní klinika FN Hradec Králové]

Příloha 3: Originální klinická data pacienta s biventrikulárním ICD (DDDR BiV)

[Zdroj: I. Interní klinika FN Hradec Králové]

Příloha 1: Originální klinická data pacienta s jednodutinovým ICD (VVIR)

Atlas™+ VR V-193 (#250115 pr66.7)

Real-Time Measurement Trends

Page 2 of 3
27 Apr 2009 11:00

ICD Implant Date: 16 Nov 2005						
Date/Time	Battery Voltage (V)	Amplitude (mV) Ventricle	Pacing Lead Impedance (Ω) Ventricle	Date/Time	Battery Voltage (V)	Amplitude (mV) Ventricle
16 Nov 2005 07:20	>3,20	3,7	510	3 Sep 2007 12:46	>3,20	4,9
16 Dec 2005 15:38	>3,20	4,7	550	7 Sep 2007 14:54	>3,20	3,8
15 Jan 2006 23:57	>3,20	4,2	490	7 Oct 2007 23:13	3,20	3,9
15 Feb 2006 08:17	>3,20	3,4	500	8 Nov 2007 07:35	>3,20	4,5
17 Mar 2006 16:36	3,20	4,1	550	8 Dec 2007 15:54	3,20	3,9
27 Mar 2006 12:17	>3,20	4,2	590	8 Jan 2008 00:13	3,20	3,6
17 Apr 2006 00:55	>3,20	3,1	520	7 Feb 2008 08:33	3,20	2,4
17 May 2006 09:15	>3,20	3,5	530	8 Mar 2008 16:52	3,15	4,2
16 Jun 2006 17:34	>3,20	3,4	530	13 Mar 2008 09:14	>3,20	5,0
26 Jun 2006 11:52	>3,20	4,4	520	8 Apr 2008 01:11	3,20	4,1
8 Aug 2006 02:40	>3,20	3,6	520	10 May 2008 09:35	3,20	2,2
7 Sep 2006 11:00	>3,20	3,8	530	9 Jun 2008 17:54	3,20	4,6
7 Oct 2006 19:19	>3,20	3,4	540	10 Jul 2008 02:13	3,20	1,9
7 Nov 2006 03:38	>3,20	3,0	530	9 Aug 2008 10:33	3,20	3,3
7 Dec 2006 11:58	>3,20	5,3	510	8 Sep 2008 18:52	3,20	3,9
6 Jan 2007 20:17	>3,20	3,6	500	9 Oct 2008 03:11	3,20	2,8
22 Jan 2007 11:14	>3,20	4,3	495	13 Oct 2008 10:32	>3,20	3,8
6 Feb 2007 04:36	>3,20	3,7	480	8 Nov 2008 11:31	3,20	5,7
8 Mar 2007 12:56	>3,20	3,9	530	8 Dec 2008 19:50	3,20	4,4
7 Apr 2007 21:15	>3,20	3,4	530	8 Jan 2009 04:09	3,20	2,2
8 May 2007 05:34	>3,20	2,4	520	7 Feb 2009 12:29	3,20	2,1
8 Jun 2007 13:56	>3,20	2,2	570	10 Mar 2009 20:50	3,15	2,5
8 Jul 2007 22:15	>3,20	3,2	510	10 Apr 2009 05:10	3,15	4,1
8 Aug 2007 06:34	>3,20	4,7	480	27 Apr 2009 10:56	3,15	4,0

Date/Time	Capture Threshold (Volts) Ventricle	Date/Time	Capture Threshold (Volts) Ventricle	Date/Time	Capture Threshold (Volts) Ventricle
16 Nov 2005 07:20	0,50	3 Sep 2007 12:46	0,75	27 Apr 2009 10:59	0,50
26 Jun 2006 11:53	0,50	13 Mar 2008 09:07	0,50		
22 Jan 2007 11:14	0,50	13 Oct 2008 10:35	0,50		

Příloha 2: Originální klinická data pacienta s dvoudutinovým ICD (DDDR)

Atlas™+ DR V-243 (#163181 pr66.1)

FN Hradec Kralove Kardiostimulační ambulance
Real-Time Measurement Trends

Page 2 of 3
6 May 2009 08:47

ICD Implant Date: 20 Jul 2006													
Date/Time		Battery Voltage (V)	Amplitude (mV) Atrium	Ventricle	Pacing Lead Impedance (Ω) Atrium	Ventricle	Date/Time		Battery Voltage (V)	Amplitude (mV) Atrium	Ventricle	Pacing Lead Impedance (Ω) Atrium	Ventricle
20 Jul 2006 10:22		>3.20	0.6	6.4	425	420	13 Nov 2007 11:49		2.95	N/A	N/A	445	385
19 Aug 2006 18:39		3.20	N/A	N/A	490	390	17 Nov 2007 23:31		2.95	N/A	N/A	420	365
19 Sep 2006 02:59		3.20	N/A	N/A	495	410	18 Dec 2007 07:50		2.95	N/A	N/A	410	360
19 Oct 2006 11:19		3.20	N/A	N/A	470	385	17 Jan 2008 16:10		2.95	N/A	N/A	410	360
18 Nov 2006 19:38		3.20	1.3	N/A	465	355	17 Feb 2008 00:29		2.90	N/A	N/A	405	365
19 Dec 2006 03:57		3.20	0.7	N/A	450	345	17 Mar 2008 15:57		2.90	2.1	4.9	N/A	380
19 Dec 2006 13:57		3.20	2.3	4.2	465	350	18 Mar 2008 08:49		2.90	1.9	N/A	N/A	365
8 Jan 2007 12:06		3.20	1.2	6.6	470	370	19 Mar 2008 13:01		2.90	1.4	N/A	N/A	340
18 Jan 2007 12:17		3.15	2.1	N/A	455	360	17 Apr 2008 17:08		2.85	1.7	N/A	N/A	355
14 Feb 2007 08:15		3.15	1.8	N/A	435	345	18 May 2008 01:27		2.75	1.3	N/A	N/A	345
17 Feb 2007 20:36		3.20	1.1	N/A	430	345	17 Jun 2008 09:47		2.65	1.7	N/A	N/A	365
19 Mar 2007 14:02		3.15	1.3	4.6	425	345	17 Jul 2008 18:06		2.65	1.3	N/A	N/A	370
20 Mar 2007 04:55		3.15	3.0	N/A	435	350	17 Aug 2008 02:25		2.60	1.6	N/A	N/A	370
19 Apr 2007 13:15		3.15	1.1	N/A	430	345	16 Sep 2008 10:45		2.60	2.0	N/A	N/A	385
19 May 2007 21:34		3.15	1.2	N/A	425	340	22 Sep 2008 09:25		2.60	1.4	N/A	395	365
19 Jun 2007 05:54		3.15	1.3	N/A	435	355	16 Oct 2008 19:04		2.60	1.3	N/A	N/A	390
19 Jul 2007 14:13		3.10	1.7	N/A	440	355	2 Jan 2009 05:04		2.55	1.3	N/A	N/A	400
18 Aug 2007 22:32		3.10	0.9	N/A	425	355	1 Feb 2009 13:23		2.55	0.6	N/A	N/A	350
18 Sep 2007 06:52		3.05	1.4	N/A	445	370	3 Mar 2009 21:42		2.55	1.6	N/A	N/A	390
8 Oct 2007 08:58		3.05	1.8	3.1	445	375	3 Apr 2009 06:02		2.55	1.5	N/A	N/A	400
18 Oct 2007 15:11		3.05	1.3	N/A	N/A	340	3 May 2009 14:21		2.55	1.4	N/A	N/A	395
13 Nov 2007 11:37		2.95	N/A	N/A	440	380	6 May 2009 08:44		2.55	1.9	4.0	425	410

Date/Time	Capture Threshold (Volts) Atrium	Ventricle	Date/Time	Capture Threshold (Volts) Atrium	Ventricle	Date/Time	Capture Threshold (Volts) Atrium	Ventricle
20 Jul 2006 10:25	0.50	0.50	19 Mar 2007 14:02	N/A	1.50	19 Mar 2008 13:04	N/A	1.50
19 Dec 2006 13:59	N/A	2.00	8 Oct 2007 08:57	N/A	1.00	22 Sep 2008 09:26	N/A	2.00
8 Jan 2007 12:08	N/A	3.00	13 Nov 2007 11:52	0.75	N/A	6 May 2009 08:45	N/A	2.00
14 Feb 2007 08:17	N/A	1.75	17 Mar 2008 15:59	N/A	2.00			

Atlas™+ DR V-243 (#163181 pr66.1)
* Merlin™ PCS (#12041740, 3330 v6.9.2)

ST JUDE MEDICAL

Real-Time Measurement Trends page 2 of 3
6 May 2009 08:47

Příloha 3: Originální klinická data pacienta s biventrikulárním ICD (DDDR BiV)

Atlas™+ HF V-341 (#249330 pr66.7)

Real-Time Measurement Trends

Page 2 of 3
18 Dec 2008 09:30

ICD Implant Date: 19 Dec 2005											
Date/Time	Battery Voltage (V)	Amplitude (mV)	Pacing Lead Impedance (Ω)			Date/Time	Battery Voltage (V)	Amplitude (mV)	Pacing Lead Impedance (Ω)		
		A RV	A	RV	LV			A RV	A	RV	LV
19 Dec 2005 08:51	>3,20	2,1 11,1	510	420	690	18 Jun 2007 14:41	3,15	N/A N/A	520	420	780
19 Dec 2005 09:22	3,15	2,1 N/A	490	430	670	18 Jul 2007 23:01	3,15	N/A N/A	520	405	690
18 Jan 2006 17:08	3,20	N/A N/A	510	445	630	18 Aug 2007 07:20	3,15	1,2 N/A	550	425	690
18 Feb 2006 01:28	>3,20	N/A N/A	500	435	620	17 Sep 2007 15:40	3,15	N/A N/A	530	425	740
20 Mar 2006 09:47	>3,20	N/A N/A	560	465	640	8 Oct 2007 12:56	3,15	0,3 >12,0	540	420	690
19 Apr 2006 18:07	3,20	N/A N/A	540	435	660	17 Oct 2007 23:59	3,15	N/A N/A	510	395	650
15 May 2006 12:17	>3,20	2,2 >12,0	550	425	710	17 Nov 2007 08:19	3,10	N/A N/A	520	425	730
20 May 2006 02:27	3,20	N/A N/A	520	420	630	17 Dec 2007 16:38	3,10	N/A N/A	530	430	730
19 Jun 2006 10:46	3,20	N/A N/A	520	425	790	17 Jan 2008 00:58	3,05	N/A N/A	510	400	640
19 Jul 2006 19:06	3,20	N/A N/A	550	445	660	16 Feb 2008 09:17	3,05	1,2 N/A	530	430	730
19 Aug 2006 03:25	3,20	N/A N/A	520	410	640	17 Mar 2008 17:37	3,00	1,2 N/A	520	425	650
18 Sep 2006 11:45	3,20	N/A N/A	540	430	850	17 Apr 2008 01:56	3,00	0,5 N/A	500	395	600
18 Oct 2006 20:04	3,20	N/A N/A	500	420	690	17 May 2008 10:16	2,95	N/A N/A	510	420	680
18 Nov 2006 04:24	3,20	N/A N/A	490	410	750	22 May 2008 08:38	2,95	1,0 >12,0	510	425	650
20 Nov 2006 10:19	3,20	1,6 >12,0	520	435	760	16 Jun 2008 18:36	2,95	N/A N/A	500	425	560
18 Dec 2006 12:44	3,20	N/A N/A	520	425	740	17 Jul 2008 02:55	2,90	N/A N/A	485	395	570
17 Jan 2007 21:03	3,15	N/A N/A	520	425	720	16 Aug 2008 11:15	2,90	N/A N/A	510	425	660
17 Feb 2007 05:23	3,15	N/A N/A	510	410	710	15 Sep 2008 19:34	2,90	N/A N/A	500	420	680
19 Mar 2007 13:42	3,15	1,3 N/A	530	425	690	16 Oct 2008 03:54	2,85	N/A N/A	485	395	620
18 Apr 2007 22:02	3,15	N/A N/A	500	400	690	15 Nov 2008 12:13	2,75	N/A N/A	485	415	610
20 Apr 2007 06:53	3,15	1,5 >12,0	530	420	700	15 Dec 2008 20:33	2,70	N/A N/A	490	445	640
19 May 2007 06:21	3,15	N/A N/A	530	425	740	18 Dec 2008 09:28	2,70	1,0 N/A	500	425	690

Capture Threshold (Volts)				Capture Threshold (Volts)				Capture Threshold (Volts)			
Date/Time	A	RV	LV	Date/Time	A	RV	LV	Date/Time	A	RV	LV
19 Dec 2005 08:54	0,75	0,50	0,75	20 Nov 2006 10:20	1,00	0,75	0,75	22 May 2008 08:39	1,25	0,75	1,00
15 May 2006 12:19	1,00	0,75	0,75	20 Apr 2007 06:59	1,00	0,75	0,75	18 Dec 2008 09:29	1,25	1,00	1,00
15 May 2006 12:22	1,25	0,75	0,75	8 Oct 2007 12:55	1,50	0,75	0,75				

Atlas™+ HF V-341 (#249330 pr66.7)

* Merlin™ PCS (#15874, 3330 v6.4.2)

ST JUDE MEDICAL

Real-Time Measurement Trends page 2 of 3
18 Dec 2008 09:31